



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

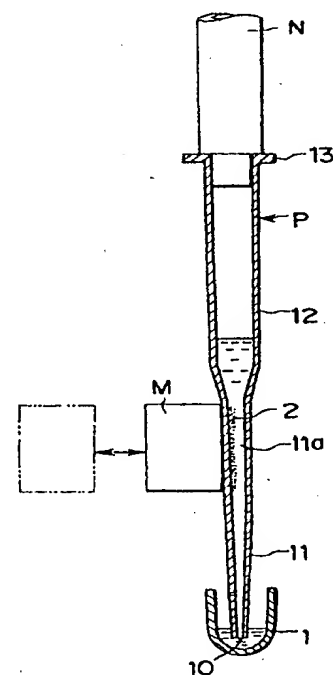
<p>(51) 国際特許分類6 G01N 35/02, 33/553, 1/00, B03C 1/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/44671</p> <p>(43) 国際公開日 1997年11月27日(27.11.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01333</p> <p>(22) 国際出願日 1996年5月20日(20.05.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) プレシジョン・システム・サイエンス株式会社 (PRECISION SYSTEM SCIENCE CO., LTD)[JP/JP] 〒206 東京都稲城市矢野口1843-1 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田島秀二(TAJIMA, Hideji)[JP/JP] 〒206 東京都稲城市矢野口1843-1 プレシジョン・システム・サイエンス株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 土橋 皓, 外(DOBASHI, Akira et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目17番3号 第12森ビル6階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, FI, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IT, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書</p> <p style="text-align: right;">WO</p>

(54)Title: METHOD AND APPARATUS FOR CONTROLLING MAGNETIC PARTICLES BY PIPETTING MACHINE

(54)発明の名称 分注機による磁性体粒子の制御方法およびその装置

(57) Abstract

A method and apparatus for controlling magnetic particles by a pipetting machine to carry out a pipetting processing for the collection of magnetic particles, their separation from a liquid, re-suspension by suspension with high accuracy, high sensitivity and high reliability. A separation region, where a magnetic field acts, is disposed inside a liquid passage connecting a distal end portion to a reservoir portion. When a liquid suspending the magnetic particles is allowed to pass through this separation region of a pipette portion for sucking or discharging the liquid, the magnetic field is applied to the separation region through the side surface of the liquid flow passage so that the magnetic particles are attracted to the inner side surface of the liquid flow passage and can be separated from the liquid.



(57) 要約

本発明は、分注機による磁性体粒子の制御方法及び装置に関し、高精度、高感度、及び高信頼性のある磁性体粒子の捕集による液からの分離、懸濁による再懸濁を行うことができる分注処理を行うことを目的とする。

先端部及び貯留部を結ぶ液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有し液の吸引又は吐出をするピペット部の該分離領域部に磁性体粒子を懸濁させた液を通過させる際に、液通路の該側面から前記分離領域部に磁場作用を及ぼし、液通路の内側面に磁性体粒子を吸着させることによって、液から磁性体粒子を分離可能とする過程を含むように構成する。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SD	スウーダン
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CJ	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CN	中国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国	LI	スイス	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SD	スーダン		
DK	デンマーク			SE	スウェーデン		
EE	エストニア						

## 明 細 書

## 分注機による磁性体粒子の制御方法およびその装置

## 技術分野

- 5      この発明は、目的物質を結合させた磁性体粒子を、磁力を利用して液から分離し、または、液に懸濁させる分注機による磁性体粒子の制御方法およびその装置に関する。

## 技術的背景

- 10      近年、バイオテクノロジー分野において、磁性体粒子を利用して、溶液中から対象とする目的物質のみを分離する方法が利用されるようになり、免疫アッセイ、DNAハイブリダイゼーション、PCR、細胞の分離、タンパク質の分離或は洗浄等に広く応用されている。
- 15      このような磁性体粒子を利用して目的物質を分離する場合、注射器状のシリンダのピストンを手作業によって上昇操作することで、磁性体粒子が含有された液を吸引し、この吸引過程に、上記シリンダ或いは分注チップ部の容器（液貯溜部）の外側に配設された磁石の作用により溶液中の磁性体粒子を磁石配置箇所に捕集させ、その後に、上記ピストンを下降させて溶液を排出させることで、磁性体粒子を分注チップ部の内面に吸着させて磁性体粒子を分離させる手法が考えられる。
- 20

- そして、溶液から磁性体粒子を分離した後、再び上記ピストンを上昇させ、チップ内に他の溶液を吸引して磁性体粒子に対する磁力の作用を解除させると、捕集していた磁性体粒子が溶液中に懸濁し、かかる状態からピストンを下降させると、チップ内から磁性体粒子が懸濁した溶液を排出させる。
- 25

このような用手法による分離方法或いは懸濁方法は、実際には、ピペットチップの着脱や磁石の近接・離間、相対位置制御及び磁性

体粒子の分離・攪拌・洗浄作業の高精度化及び高感度化を用手法で行うことは不可能であり、磁性体粒子の制御を有機的に、かつ、高精度に行うためには、高度に機械化させた分注システムが不可欠である。

- 5      さらに、磁性体粒子に磁場作用を及ぼして、高感度に制御を行うには、その磁石の磁場の強さや、シリンダ等の形状、動作条件等の複雑で微妙な構成が必要である。

この発明は、かかる現状に鑑み創案されたものであり、

- 10      第 1 には、本発明は、改良された分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

- 第 2 には、本発明は、磁性体粒子を、高度に機械化された分注機で、単なる磁性体粒子の分離及び移動のみならず、攪拌、洗浄、再懸濁、混合等の種々の動作を可能とするために、吸引・吐出の速度、量、繰返数又はその組み合わせを実行させることにより、種々の  
15      動作を高精度の定量性且つ信頼性のある制御を行うことを目的とする分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

- 第 3 には、本発明は、磁性体粒子に対し、高感度に磁場を及ぼすことによって、精密で複雑な制御を可能とする分注機による磁性体  
20      粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

第 4 には、本発明は、簡単な操作によって、各種動作を伴う複雑で信頼性のある制御を行うための分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

- 25      第 5 には、本発明は、自動的に、最も効率的で、高速な処理を設定且つ指示することができる分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

第 6 には、本発明は、安全で、汚染のない信頼性のある処理を行うことができる分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を



提供することを目的とするものである。

第 7 には、本発明は、簡単で安価な構成により実現性のある分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

- 5 第 8 には、本発明は、種々の処理パターンを設定することによって、種々の動作制御の指示が可能な多様性があり且つ汎用性のある分注機による磁性体粒子の制御方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

#### 10 発明の開示

上記目的を達成させるため、請求の範囲 1 に記載された分注機による磁性体粒子の制御方法は、先端部と貯溜部とを結ぶ液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有し液の吸引又は吐出をするピ  
15 ペット部の該分離領域部に磁性体粒子を懸濁させた液を通過させる際に、液通路の外側面から前記分離領域部に磁場作用を及ぼし、液通路の内側面に磁性体粒子を吸着させることにより、液から磁性体粒子を分離可能とする過程を含むことを特徴とするものである。

ここで、「先端部」とは、液が流入し、流出する部分をいい、ピ  
20 ペット部の先端の口の部分のみ、又は、それに付随して先端に向けて先細りとなっている部分があればそれを含めても良い。

「貯溜部」とは、吸引した液を貯溜する容器部分をいう。

また、「液通路」とは、先端部と貯溜部との間を結ぶ（連通する）部分であって、この部分は、主として液の通過に用いられる部分であり、この部分では、少なくとも、吸引された液又は貯溜部から  
25 流出する液の下面が通過するように制御される領域が含まれる部分である。

「液通路」内に分離領域部を設けるようにしたのは、第 1 に、液通路は、前述したように先端部から吸引された液又は貯溜部から流出する液の下面が通過するように制御される領域を含むので、当該部

分に分離領域部を設ければ、液の全てを通過させて液中に懸濁する全磁性体粒子を漏れなく捕らえることが可能だからである。

第2に、液通路は、貯溜部のように液を貯溜するための領域でない  
5 のので、ピペット部の下方に設けた容器の液量を維持する程度以上の容積をもたせたり、ピペット部を支持する構造を形成する等の形状の制限が少ないので、液通路内に磁場作用を十分に及ぼすように細く形成できる。

分離領域部では、前記先端部から吸引された液又は貯溜部から流出する液の下面が通過するように制御すれば、全磁性体粒子を捕獲  
10 することができる。

好ましくは、該分離領域部は、液通路の太さが一定に形成されて、安定した流れが得られる部分に設けるのが、磁性体粒子を捕獲しやすい。

また、例えば、細めの先端部がある場合には、先端部にあまり近  
15 すぎると、めづまりを起こしやすく、上方過ぎる位置では、全部の液の通過をさせるために液の下面を上昇させる必要がある。

また、液通路であっても太さが比較的太い部分では、磁性体粒子に磁場を十分に及ぼすことはできない。これらを勘案して磁場領域部は設定される。

20 「貯溜部」と「液通路」と「先端部」とは、前述した機能の相違の他、例えば、太さ等の形状の相違、その中にある液についての制御のやり方でも区別しうる。

好ましくは、「貯溜部」は、例えば、容器の液量を維持するため、3つの中で最も太い部分に形成し、「先端部」は、例えば、吸引  
25 吐出をスムーズに行うため先端に向かって先細りとなるように形成し、「液通路」は、液を通過させるための部分で且つ、分離領域部を設ける部分なので、例えば、「貯溜部」に比較して細めに、太さが一定となるように形成する。

「ピペット部」とは、分注機に設けられ、下方にある容器内に挿入

可能且つ容器内にある液と接触可能な部分であって、液の吸引又は吐出が行われるものである。また、使い捨て可能なピペットチップのように脱着可能に設けられるもののみならず、固定して取り付けられているものであっても良い。

- 5      この方法によれば、ピペット部の磁性体粒子の分離領域部に磁性体粒子懸濁液を所定速度で通過させて、分離領域部の磁場の強い方にある液通路の内側面に磁性体粒子を捕集させることができる。

- この発明において重要なのは、磁性体粒子を捕集する部位が、ピ  
10      ペット部の先端部でも貯留部でもなく、それを結ぶ液通路で捕集する  
という点にある。ピペット部の先端部近傍で捕集した場合には、  
前述したように目詰まりをおこし易く、また、反応容器の容量とほ  
ぼ同じ容量を必要とする貯留部で捕集する場合には、反応容器の外  
側に磁石等の磁場源を当接させて磁性体粒子を捕集する場合に相当  
するが、この場合には、捕集時間が長くなり、しかも、捕集効率  
15      も低く、さらには、攪拌による再懸濁しにくいためである。

ここで、「所定速度」とは、磁性体粒子の粒径、磁性体粒子の特性、磁性体粒子の含有量、磁場源の吸着能力によって定まる定量を要する場合等を含め測定精度等の捕獲目的を十分に達する速度である。

- 20      「磁性体粒子」には、例えば、目的物質を吸着、又は反応によって結合させる物質をコーティングすることによって目的物質を結合させたものを用いる。

- この反応には、凝集（凝固）反応も含み、凝集した目的物質のみを結合し、凝集しない物質については、結合させずに液内に残して  
25      おくことができる。

請求の範囲 2 に記載された方法は、請求の範囲 1 に記載された方法において、前記ピペット部の分離領域部は、磁場の発生及び消滅自在に設けられた磁場源が磁場を発生させた際に、又は近接離間自在に設けられた磁場源が液通路に近接した際に、磁場作用が及ぼさ

れる液通路の内面に囲まれた領域であることを特徴とするものである。

ここで、「磁場源」とは、永久磁石のみならず、ソレノイドを用いた電磁石、または、超伝導体で形成したソレノイドを用いた電磁石も含む。

請求の範囲 3 に記載された方法において、上記ピペット部の分離領域部は、磁性体粒子を分離するために必要な強磁力領域内に含まれるように設けられている。

ここで、「強磁力領域」とは、磁石が磁性体粒子を捕集して内面に吸着することが可能となる、吸着力がある程度強い領域であって、その領域は、永久磁石、コイル、又はコイルの中に入れる鉄心の形状、巻数、材質、体積、断面積、設置位置（距離、障害物等の存在）、磁場  $H$ 、磁束密度  $B$ 、温度、対象となる磁性体粒子の粒径及び含有量等の特性、懸濁液（粘性、懸濁状態等）、容器、磁石の使用時間等によって定まる。磁石の吸着力は、一般に、磁石の強さ  $F$  と、磁石からの距離  $L$  との積  $F \cdot L$  で評価される。即ち、磁石に吸着されて密着状態となった磁性体粒子を十分に遠くに取り去るための仕事が大きいのものが吸着力が強いと評価される。近似的には、この積は、リコイル積  $e$  と磁石体積  $V$  との積  $e V$  に比例する。この値がその位置  $L$  にある微小体粒子を磁石近傍に引きつけることができる仕事値よりも大きくなる領域である。

例えば、磁場及び磁束密度を所定の大きさにすると、その領域は、直径 3 mm 程度の断面積をもつ所定体積の永久磁石に対して、永久磁石までの距離が 2 mm 程度の範囲内となる。

また、請求の範囲 4 に記載された方法は、磁場源は、液通路の軸心に対して近接離間するように駆動される。

さらに請求の範囲 5 に記載された方法によれば、磁性体粒子の分離作業の時には、液の吸引・吐出のときに、分離目的に十分な効果が得られる程度に遅い速度で液を吸引し吐出することが捕集効率を

より完全化する上で望ましい。例えば、液が高粘度で、含有される磁性体粒子が弱着磁性粒子の場合には、液の吸引・吐出速度は、ゆっくりとした速度か、或は、複数回の吸引・吐出が必要となるが、液が低粘度で、含有される磁性体粒子が強着磁性粒子の場合には、

5 液の吸引・吐出を一回行うだけで十分な場合もある。

請求の範囲 6 に記載された方法は、請求の範囲 1 乃至 5 のいずれかの方法において、一定量の検体を一定量の磁性体粒子懸濁液とを混合させた状態で全量吸引し吐出する過程において磁性体粒子を捕集するように構成されていることを特徴とするものである。

10 この発明において最も重要な点の 1 つは、溶液全量について高精度に粒子のみを分離することができるため、且つ、液量を正確にコントロールすることによって、完全な定量制御を行うことができる点である。

請求の範囲 7 に記載された方法は、請求の範囲 1 乃至 6 のいずれ  
15 かの方法において、液を全量吸引した場合に、吸引された液の下面を前記分離領域部の下端域以上の位置に上昇させるように駆動制御することを特徴とするものである。

これによって、液中に含まれる全磁性体粒子を捕獲することができるので、定量について高精密度の制御を行うことができる。

20 請求の範囲 8 に記載された方法は、請求の範囲 1 乃至請求の範囲 7 のいずれかの方法によって捕集された磁性体粒子を、ピペット部の液通路内面に吸着させたまま、これを他の位置へと移送し、該位置で、該位置に用意された液との反応や攪拌や洗浄等の目的物質に対する必要な処理作業を行なうように構成したことを特徴とする  
25 ののである。

この方法によれば、磁性体粒子と検体との懸濁液から目的物質が結合した磁性体粒子のみをピペット部の液通路内面に吸着させたまま他の位置まで移送することが可能となり、それぞれの位置において、試薬の混合も、容器内面に吸着させた場合と比較して、最小限

の条件にて、分離、攪拌、洗浄作業を効率的に行うことができる。

請求の範囲 9 に記載された方法は、磁性体粒子と試薬または洗浄液とについて、反応、攪拌又は洗浄する場合、その目的作業の効果  
5 を生じる速度であって、前記磁性体粒子の分離のときの液の吸引・吐出速度よりも高速で液の吸引・吐出し、かつ、複数回これを繰り返すように構成したことを特徴とするものである。

これは、磁性体粒子がピペット部の前記液通路内面に吸着しているので、遅い速度で吸引・吐出を繰り返しても、流体圧力が小さく  
10 磁性体粒子がピペット部の前記液通路内面から容易に離脱しない虞れがあるため、磁性体粒子がピペット部の液通路内面から確実に、かつ、効率的に離脱する流体圧力が得られるように、上記磁性体粒子の分離のときの液の吸引・吐出速度よりも高速で液の吸引・吐出し、かつ、複数回これを繰り返すことで粒子と液との攪拌、洗浄等  
15 の作業を効果的に行うことができる。

例えば、ピペット部の前記分離領域部にある液通路内面に吸着している磁性体粒子の状態が、ペレット状で再懸濁性が悪く微帯磁性がある場合には、上記攪拌・洗浄作業は高速で、吸引・吐出回数も  
10 10 数回に設定され、また、ピペット部の前記液通路内面に吸着している磁性体粒子の状態が、非ペレット状で懸濁性が良好で帯磁性がない場合には、上記攪拌・洗浄作業はやや高速で、吸引・吐出回数も 10 回以下に設定される。  
20

尚、このとき、上記分注機の制御部は、ピペット部内の液面最上昇位置を正確に制御することができるため、後の洗浄液の吸引時には、この最上昇位置を認識して該最上昇位置より上の位置まで洗浄液を吸引して、ピペット部の洗浄効率を向上させることも可能となる。  
25

請求の範囲 10 に記載された方法は、請求の範囲 8 または 9 に記載された方法において、液を高速で吸引し吐出する場合、ピペット

部の下端部を必ず試薬や洗浄液中に浸漬させた状態で行なうことを特徴とするものである。

この方法によれば、気泡が液中に混入することがなく、ピペット部内の泡の付着による溶液の残存や定量性の低下、ピペット部内の  
5 泡の持ち越しによる試薬の相互混合の防止を図ることができる。

請求の範囲 1 1 に記載された方法は、上記ピペット部は、分注ユニットに設けられた 1 又は 2 以上のノズルにそれぞれ着脱自在に装着されたピペットチップであり、2 以上のノズルに各ピペットチップを装着した場合には、請求の範囲 1 乃至 1 0 のいずれかに記載の  
10 方法を同時に行なうことを特徴とするものである。

この方法によれば、複数の並べられた液の処理を各ピペットチップで同時に処理することが可能となり、処理能力を向上させることができる。

請求の範囲 1 2 に記載された方法は、第 1 図に示すように、請求  
15 の範囲 1 乃至 1 1 のいずれかの方法において、検体等の目的物質及び磁性体粒子等の物質に関する種類、数量若しくは収容位置等の物質条件、インキュベーションの時間若しくは温度等の反応条件、又は、分注機による吸引・吐出の有無、位置、時間、順序、回数、速度若しくは分注機に設けられた磁石の吸着の有無等の動作条件を含む指示情報を入力し（S 1 0 0）、少なくとも入力された指示情報に基づいて、処理実行に必要な指示内容を解析し（S 1 0 1）、解析された指示内容に基づいて、分注機又は容器移送装置が行うべき処理パターンを決定し（S 1 0 2）、前記分注機又は容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を  
20 行う（S 1 0 3）ことを特徴とするものである。

物質条件には、以上に例示したものその他、例えば検体等の目的物質及び磁性体粒子等の粒径、磁性体粒子の含有量等を含む。

「少なくとも入力された指示情報に基づく」のであるから、一部、予め登録された情報に基づいたり、または分注機による模擬動作

による測定値に基づいても良い。

- この方法によれば、処理パターンが固定されることがなく、処理に必要とするパターンを任意に設定することができる。また、処理パターンや処理ステップについて、最初から全部登録しておく必要
- 5   がなく、必要に応じて最も効率的となるような処理条件を、磁性体粒子の分離作業、攪拌作業、洗浄作業の制御条件を設定することで、種々の反応パターンに適応する処理パターンを容易に実行することができるので、処理の多様性又は汎用性が高くなる。

- また、請求の範囲 1 3 に記載された装置は、先端部、貯溜部、当
- 10   該先端部及び貯溜部を結ぶ液通路、並びに当該液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有するピペット部と、当該ピペット部内を負圧または加圧して前記ピペット部内に磁性体粒子を懸濁した液を吸引し或いは吐出させる分注ユニットと、磁場源と、前記分離領域部に対し、液通路の外側面から磁場作用を及ぼしまたは除くため
- 15   に磁場源の駆動を行う磁場源駆動装置と、前記分注ユニット及び前記磁場源駆動装置に対する制御を行う制御装置と、を有することを特徴とするものである。

ここで、「先端部」「貯溜部」「液通路」等については前述した通りである。

- 20   この装置の構成により、前記磁場源駆動装置によって、前記液通路の分離領域部に磁場作用を及ぼすことによって、液中の全磁性体粒子を液通路の内側面に吸着させ、または、磁場作用を除去することによって、吸着した全磁性体粒子を液中に懸濁させることができる。

- 25   したがって、分離した磁性体粒子をピペット部の液通路内側面に吸着させた状態で、磁性体粒子の移動、他の液との混合攪拌、あるいは洗浄、反応等を、自動的に、効率的に、短時間で、高精密度で、高感度で、且つ信頼性良く行うことができる。

請求の範囲 1 4 に記載の装置は、請求の範囲 1 3 の装置において



、さらに容器を目的の位置に移送する容器移送装置を設けるとともに、制御装置は前記分注ユニット、前記磁場源駆動装置及び容器移送装置に対する制御を行うものである。

これによれば、分注ユニットの移動のみならず、使用する容器自体についても、容器移送装置によって移送が可能である。したがって、分注ユニットのみの移動に比較して、複数の検体を連続的に時間を無駄にすることなくより効率的、高速に、短時間で、高精密度で、且つ信頼性良く行うことができる。

請求の範囲 1 5 によれば、請求の範囲 1 3 または 1 4 において、  
10 前記ピペット部は、前記貯溜部の開口に前記分注ユニットに設けられたノズルを着脱自在に嵌着することによって、ノズルに装着されるピペットチップであり、前記制御装置は、前記ノズルと前記ピペットチップとの着脱の制御をも行うことを特徴とするものである。

本発明によれば、ピペット部は着脱自在のピペットチップを装着  
15 して行うようにしている。

したがって、一度使ったピペットチップを使い捨てすることによって、汚染を防止するとともに、ピペットチップ自体の洗浄の必要がなく使いやすい。

また、1本のノズルに複数のピペットチップを着脱して用いること  
20 によって、複数検体の処理を、1本のノズルを用いて行うことができるので、効率的、且つ、能率的に処理を行うことができる。

請求の範囲 1 6 によれば、請求の範囲 1 3 乃至 1 5 のいずれかに記載の装置において、前記磁場源は、前記ピペット部の液通路外側面に対して近接離間自在または磁場の発生及び消滅自在に設けられ  
25 、磁場源駆動装置は、磁場源の前記液通路への近接離間の駆動または磁場源自体の磁場の発生及び消滅の駆動を行うことを特徴とするものである。

本願発明によれば、磁場源の磁場の発生消滅又は磁場源自体の近接離間という簡単な構成及び操作によって、磁性体粒子を吸着して

、磁性体粒子の移送のみならず、洗浄、懸濁等の複雑な処理を行うことが出来る。

尚、磁場の発消滅と磁場の近接離間は並行して行うことも可能である。

- 5 本発明によれば、簡単な構成で、安価に、且つコンパクトに装置を製造することができる。

- 請求の範囲 1 7 によれば、先細りの先端部、太めの貯溜部、当該先端部及び貯溜部を結ぶ細めの液通路、並びに液通路内に磁場が及ぼされる分離領域部を有するピペッチップと、前記貯溜部の開口に  
10 ノズルを着脱自在に嵌着して前記ピペットチップ内を負圧または加圧して前記ピペットチップに液を吸引し或いは吐出させる分注ユニットと、前記液通路の外側面に対して近接離間自在に設けた磁場源と、該磁場源を前記液通路に近接離間させる磁場源駆動装置と、前記分注ユニットの動作や移動および前記ノズルと前記ピペットチップ  
15 プとの着脱並びに前記磁場源駆動装置を前記ピペットチップへの前記磁場源の近接離間を制御する制御装置とを有するものである。

- この装置の構成により、制御装置が分注ユニットと磁場源駆動装置とを制御し、分注ユニットによりノズルをピペットチップに装着して反応容器に分注されている検体をピペットチップに一定量吸引  
20 し、この吸引された検体を磁性体粒子を含む液と混合して反応させ、磁場源駆動装置により磁石をピペットチップの液通路に近接させて、分注ユニットによるピペットチップへの液の吸引・吐出を行なうことにより、液に懸濁させた磁性体粒子を分離し、この分離した磁性体粒子をピペットチップの液通路内面に吸着させた状態で他の  
25 位置まで移送して磁性体粒子を他の液と混合攪拌させ、或は、洗浄して、目的物質を人手を介することなく自動的に、かつ、効率的に、短時間で抽出し或は反応させることができる。

特許請求の範囲 1 8 に記載された装置は、特許請求の範囲 1 3 乃至 1 7 に記載された装置において、磁性体粒子懸濁液や目的物質の

定量や定性、抽出等に必要な試薬や洗浄液等を、ピペット部の移動軌跡に沿って予め所要量ずつ用意しておき、この軌跡に沿ってピペット部を移動させて各液を吸引・吐出するように構成したことを特徴とするものである。

- 5      これにより、本装置にあっては、一般的に行われる単一容器中に、全ての試薬と反応させる場合と比較すると、同一容器に対して分注或は吸引・吐出を繰り返し、また、その過程でさらに攪拌、試薬分注ノズルの洗浄も行う複雑な機械メカニズムと微妙な制御を要する作業が、ピペット部を利用した分注機だけで行える機械構成となるため、簡略化された装置とすることができる。

- 10      請求の範囲 1 9 に記載された装置は、請求の範囲 1 3 乃至 1 8 のいずれかに記載された装置において、磁性体粒子懸濁液や目的物質の定量や定性、抽出等に必要な試薬や洗浄液等を予め所要量ずつ反応容器の液収容部に用意しておき、該反応容器自体または反応容器  
15      の各液収納部をピペット部の昇降位置まで移動させるように構成したことを特徴とするものである。

- このように構成することで、この装置にあっては、反応過程に、その都度、同一容器に対して分注或は吸引・吐出を繰り返し、また、その過程でさらに攪拌、試薬分注ノズルの洗浄も行う複雑な機械メカニズムと微妙な制御を要する作業および複数の検体を連続処理する場合に必要な反応容器の複雑な移送制御が大幅に簡略化され、装置を小型化し低コスト化することができる。

- 20      請求の範囲 2 0 に記載された装置は、請求の範囲 1 3 乃至 1 9 のいずれかに記載された装置において、上記ピペットチップを 1 つの分注ユニットの複数のノズルにそれぞれ着脱自在に装着し、これら  
25      各ピペットチップが所定の分離、攪拌、洗浄作業を同時に行なうことを特徴とするものである。

この装置により、複数列に並べられた容器に対して、同時に磁性体粒子の懸濁液を吸引・吐出させて、磁性体粒子の分離及びその後

の他の液との攪拌、洗浄を同時に実行することができるので、単位時間当たりの処理件数が大幅に増加する。

- 請求の範囲 2 1 に記載された装置は、検体等の目的物質及び磁性体粒子等の物質に関する種類、数量若しくは収容位置等の物質条件
- 5 、インキュベーションの時間若しくは温度等の反応条件、または、分注機による吸引・吐出の有無、位置、時間、順序、回数、速度若しくは分注機に設けられた磁石の吸着の有無等の動作条件を含む指示情報を入力する指示情報入力手段 2 0 0 と、少なくとも入力された前記指示情報に基づいて、処理実行に必要な指示内容を解析する
- 10 指示内容解析手段 2 0 1 と、解析された指示内容又登録された情報に基づいて、分注機又は容器搬送装置が従うべき処理パターンを決定する処理パターン決定手段 2 0 2 と、前記分注機または前記容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行う処理パターン実行指示手段 2 0 3 とを有することを特徴
- 15 とするものである。

ここで、「指示情報入力手段」には、ワークシート（マークシート）を光学的に読み取ることによって入力する場合の他、フロッピーディスクやCDROMの装着により入力する場合や、キーボードやマウスによる入力、通信による入力等がある。

- 20 本発明によれば、処理パターンが固定されることがなく、処理に必要なとするパターンを任意に設定することができる。また、処理パターンや処理ステップについて、制御装置に最初から登録する必要がなく、必要に応じて最も効率的となるような処理条件を、磁性体粒子の分離作業、攪拌作業、洗浄作業のパラメータから任意に選択
- 25 することで、種々の反応パターンに適応する処理パターンを容易に設定することができるので、処理の多様性又は汎用性が高くなる。

請求の範囲 2 2 に記載された装置は、着底モードとして容器の底にピペット部の先端部があたり最下端を認識した上で、該先端部が

容器に触れない高さまで上昇し、前記容器の底と前記先端部を至近距離に位置させて吸引又は吐出を行うことを特徴とするものである。

この装置により、ピペット部の先端部が容器の底の至近距離に位置して吸引・吐出を行うため、機械精度、プラスチックの歪み等の影響を排除して常に均一の吸引精度を得ることができる。また、全量の吸引・吐出の際の精度が向上して定量性も優れる。

請求の範囲 2 3 に記載された装置は、複数本のピペットチップを着脱自在に装着可能な複数本のノズルをもつ分注ユニットを備え、  
10 前記ノズルのうちの一つにのみ液面を感知する液面センサを組み付けたことを特徴とするものである。

複数個の親検体容器に夫々検体が収容されている場合、各親検体容器内の検体の液面が一定ではないことが多く、これら各検体の液面に対して夫々のノズルの下降量を一定に制御した場合には、ピペットチップに吸着する液量が不揃いとなるため、定量性を高精度に維持することが難しいが、この発明では、一本のノズルにのみ液面センサーを取り付け、この液面センサーが取り付けられたノズルで各検体の液面を検知して一定量の検体を吸引するように構成したので、  
15 ピペットチップに吸着する液量が一定となり、機構が簡素化され、制御ソフトも簡単であり、しかも、吸引された液を子検体容器に分注した後は、液面が一定となるため、各ノズルでその後の液の吸引・吐出を同時に行うことができるように構成することができ、極めて簡単な機構で処理件数を向上させることができる。

請求の範囲 2 4 に記載された装置は、請求の範囲 1 3 乃至請求の  
25 範囲 2 3 のいずれかに記載された磁場源駆動装置は、磁石と挟持体とを互いに近接離間する方向へ移動可能に装着したことを特徴とするものである。

この装置によれば、ピペット部の分離領域部の液通路に磁石と挟持体とを同時に近接離間させるように構成されているので、磁石の

ピペット部への近接による分離或いはピペット部の取り外しを兼用できる構造となり装置が簡素化される。また、チップの位置を正確に固定することができる。

請求の範囲 2 5 に記載された装置は、請求の範囲 1 3 乃至 2 4 の  
5 いずれかに記載された装置において、前記容器の設置側または試薬のボトル側に保冷库等の恒温装置を配設し、検体や試薬等を必要な一定温度に加熱して反応を均一化することができるように構成されていることを特徴とするものである。

請求の範囲 2 6 に記載された装置は、請求の範囲 1 3 乃至請求の  
10 範囲 2 5 記載の装置において、遮蔽構造を有する測定部を備え、該測定部に光学、電磁波、電子線等の放射線の測定装置を配設したことを特徴とするものである。

ここで、電磁波には、エックス線やガンマ線をも含む。

また、「放射線」には、広義には、エックス線、ガンマ線等の電  
15 磁波のみならず、電子線や陽子線等の粒子線も含むが、ここでは主として後者の意味で用いている。

これにより、磁性体粒子の分離・攪拌・洗浄・測定の一連の作業を全自動化することができ、この種の複雑な作業を極めて簡単な機構と制御で実現することができる。

20 請求の範囲 2 7 に記載された装置は、請求の範囲 2 6 に記載された装置において、前記測定部に測定時に必要となるトリガー試薬等の試薬を分注する分注ノズルを配設したことを特徴とするものである。

この装置により、測定時に発光トリガー試薬を必要とする化学発  
25 光法（CLIA）の場合は、トリガー試薬分注ノズルを装着し、また、酵素・基質液反応により発光がプラトーとなった状態を測定する化学発光酵素法（CLEIA）の場合は、特にトリガー試薬分注は不要で、その両方の場合を同一装置で夫々選択的に実行することが可能になる。勿論、測定部には、PMT（光電子増倍管）が利用

され、測定容器とトリガー試薬分注ノズルは、夫々の間で完全な遮光状態となるように構成されている。

請求の範囲 28 に記載された装置は、請求の範囲 13 乃至請求の範囲 27 のいずれか記載の装置において、所定検体について、分離  
5 、反応、攪拌、洗浄等の各過程で使用された前記ピペットチップを各検体毎に再装着可能に保管する再装着可能保管部を有するものである。

請求の範囲 29 に記載された装置は、請求の範囲 13 乃至 28 のいずれか記載の装置において、予め試薬を分注した容器の開口を薄  
10 膜で覆われたものを用いたことを特徴とするものである。

請求の範囲 30 に記載された装置は、請求の範囲 13 乃至 29 のいずれか記載の装置において、試薬の種類、量、位置等の物質条件について指示された指示情報に基づいて、試薬を容器に分注するよう  
15 くに準備した後、本来の処理を実行するように制御したものである。

これによれば、予め容器に分注するのではないので、試薬の乾燥や汚染を防止して臨機応変に処理を行うことができる。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明における制御流れ図である。

20 図 2 は、本発明における制御ブロック図である。

図 3 は本発明における分注機による磁性体粒子の制御処理を図式的に示す処理説明図である。

図 4 は、本発明のピペットチップ周辺を示す拡大部分縦断面説明図である。

25 図 5 は、この発明を化学発光法に基づく免疫検査に好適な実施の第 1 形態例に係る装置の一構成図である。

図 6 は、この発明に適用可能な 4 連分注ユニットの正面図である。

図 7 は、4 連分注ユニットで処理するときの挟持体と磁場源との

構成例を示す斜視図である。

図 8 は、同挟持体と磁場源の作動説明図である。

図 9 は、本装置の制御系を示すブロック図である。

図 10 は、実施の形態に係る処理パターン設定手段を示すブロック図である。

図 11 は、第 1 形態例に係る指示情報の処理を表す項目を示した画面例である。

図 12 は、第 1 形態例に係る処理流れ図である。

図 13 は、複数検体を処理する場合のタイムチャートである。

図 14 は、第 2 形態例に係る装置の構成図である。

図 15 は、カートリッジ容器を示す図である。

図 16 は、第 3 形態例に係る装置の構成図である。

図 17 は、第 4 形態例に係る装置の構成図である。

図 18 は、第 4 形態例に係る容器収容箱を示した図である。

図 19 は、第 5 形態例に係る装置の平面図である。

図 20 は、第 5 形態例に係る装置の正面図である。

図 21 は、第 5 形態例に係る装置の概略的な構成を示す説明図である。

図 22 は、第 5 形態例に係る装置の制御系を示すブロック図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、添付図面に示す実施の形態例に基づき詳細に説明する。

図 3 には、本発明の処理の基本的な概要を示す。

ここで、符号 1 は容器で、容器 1 の液を収容する各液収納部 1A ～ 1H が直列やループ状或はジグザグ状等の列状にされて一体に形成されたカートリッジ容器 C を形成させており、その上部を前記ノズルに装着されたピペットチップ P が移動して、各液収納部 1A ～ 1H 毎に必要な液の吸引或は吐出を実施し、適宜に前記磁場源に相



当する磁石MがピペットチップPの液通路に近接して液から磁性体粒子2を分離領域部で捕集して、分離し、また、離間して液に磁性体粒子2を懸濁させる。

そして、液収納部1Aには検体が予め粗分注され、また、液収納部1Bには所要量の反応不溶磁性体が含有された反応不溶磁性体液3が予め収容され、液収納部1Cと1Dには所要量の洗浄液5が予め収容され、液収納部1Eには所要量の標識液が予め収容され、液収納部1Fと1Gには所要量の洗浄液5が予め収容され、さらに、液収納部1Hには基質液が分注されており、分析に必要な準備作業がすべて実行できるように必要量の各液が用意されている。

尚、反応容器1の材質は、CLIA検査やCLEIA検査の場合の様に遮光が必要となる場合には、相互の発光影響を受けない不透明な材質で形成され、また、EIA検査の場合の様に吸光度測定等の場合の様に光の透過を要する場合には、少なくとも底部が透明な材質で形成される。

本発明に係る免疫化学検査法の分析手段として光学測定装置により発光量測定を行なう場合について説明する。

先ず、液収納部1Aに粗分注された検体を、ピペットチップPで所定量吸引して定量を行なう。

次に、この検体が吸引されたピペットチップPを移送して液収納部1B内の反応不溶磁性体液3に吸引された検体を全量吐出した後、この検体と反応不溶磁性体液3との混合液を、ピペットチップPで繰り返し吸引・吐出させて（以下、液の吸引・吐出という。）、磁性体粒子2の均一な攪拌混合状態を生成し、所要時間経過後、インキュベーションされた混合液を上記ピペットチップPで全量或は所要量吸引する。

このとき、ピペットチップPに吸引された混合液中に懸濁する磁性体粒子2は、図4に示すピペットチップPの液通路11内に設けられた分離領域部11aを通過するとき、該ピペットチップPの

外側に配設された磁石Mの磁力によって液通路11の分離領域部11aのある内壁面に捕集される。また、混合液の吸引高さは、図4に示すように、全ての混合液が吸引されたときに、その下面が液通路11の分離領域部11aの下端域以上、即ち、磁石Mの下端付近かそれ以上のレベルとなるように、上記ピペットチップPに吸引され、磁性体粒子2が完全に捕集されるように配慮されている。

このようにして磁性体粒子2が捕集された後、この磁性体粒子2を除く混合液は、液収納部1Bに吐出されて排液され、磁性体粒子2のみがピペットチップPに残る。このとき、磁性体粒子2は濡れているので、混合液が排出されても、ピペットチップPの分離領域部11aの液通路11の内面に吸着したまま保持され、ピペットチップPを例えば移送したとしても、みだりに脱落しない。

次に、ピペットチップPは、磁性体粒子2を捕集したまま次の液収納部1Cへと送られ、液収納部1C内の洗浄液5を吸引する。このとき、磁石Mは、ピペットチップPから離れる方向に移動して前記分離領域部11aから遠ざかり磁性体粒子2の吸着状態を解除し、従って、この洗浄液5を吸引・吐出させることで、再懸濁状態を作り、洗浄液による粒子の洗浄を十分に効率的に行うことができる。

20 吸引の際には、液の一部を残す。これは空気吸引による泡の発生を防止するためである。いずれの場合も、洗浄すべき前の溶液の水位以上に洗浄液の水位・量を制御することも重要である。

そして、液の吸引・吐出が終了した後、ピペットチップPは、液収納部1C内の洗浄液5をゆっくりと全て吸引する。このとき、磁石Mは、再びピペットチップPに接近し、吸引された洗浄液5中に懸濁する磁性体粒子2を全て捕集し、この磁性体粒子2を除く洗浄液5は、液収納部1Cに吐出されて排液され磁性体粒子2のみがピペットチップPに残る。

次に、ピペットチップPは、磁性体粒子2を捕集したまま次の液

収納部 1 D へと送られ、該液収納部 1 D 内の洗浄液 5 を吸引し、液収納部 1 C で行なわれた手順と同じ手順で磁性体粒子 2 の洗浄作業および捕集作業が行なわれる。

次に、ピペットチップ P は、洗浄された磁性体粒子 2 を捕集した  
5 まま次の液収納部 1 E へと送られ、この液収納部 1 E 内の標識液 6 を吸引する。このとき、磁石 M は、ピペットチップ P から離れる方向に移動して磁性体粒子 2 の吸着状態を解除し、従って、この標識液 6 を吸引・吐出させることで、全磁性体粒子 2 と標識液 6 との反応を均一化させることができる。

10 そして、液の吸引・吐出が終了した後、所定時間経過後、ピペットチップ P は、液収納部 1 E 内の標識液 6 をゆっくりと全て吸引する。このとき、磁石 M は、再びピペットチップ P に接近し、吸引された標識液 6 中に懸濁する磁性体粒子 2 を全て捕集し、この磁性体  
15 粒子 2 を除く標識液 6 は、液収納部 1 E に吐出されて排液され磁性体粒子 2 のみが上記ピペットチップ P に残る。

この後、ピペットチップ P は、磁性体粒子 2 を捕集したまま次の液収納部 1 F へと送られ、この液収納部 1 F 内の洗浄液 5 を吸引し、液収納部 1 C、1 D と同一の手順で磁性体粒子 2 の洗浄・捕集を行なう。一度捕獲してペレット状になった磁性体粒子を十分に懸濁  
20 させるため、溶液を高速に平均 10 ～ 15 回吸引・吐出し、攪拌させる。その後、次の液収納部 1 G の洗浄液 5 を、液収納部 1 F の洗浄液吸引手順と同じ手順で吸引し、磁性体粒子 2 の洗浄・捕集が行なわれる。

この後、ピペットチップ P は、液収納部 1 H へと移送され、例えば、CLEIA 検査のように、基質液との混合後、発光が継続し、  
25 発光量が安定するために一定時間を必要とする測定法の場合には、この液収納部 1 H 内に予め収容された基質液 7 を吸引する。このとき、磁石 M は、ピペットチップ P から離れる方向に移動して磁性体粒子 2 の吸着状態を解除し、従って、この基質液 7 を液の吸引・吐

出させることで、全磁性体粒子 2 と基質液 7 との反応を均一化させることができる。

そして、液の吸引・吐出が終了し、所定時間経過後、その発光量が測定される。

- 5     図 4 には形態例に係るピペットチップ周辺の詳細を示す。ここにおいて、1 は容器で、検体を反応させるために必要な量の試薬、検体、あるいは磁性体粒子 2 を混合させる容器を構成する。この容器 1 は多数の容器 1 をまとめてカートリッジとしたカートリッジ容器 C として形成させて使用すると効率よく作業を進めることができる
- 10   。各容器 1 (1 A ~ 1 H) の容量は数十 ~ 数百マイクロリットルとする。

- P はピペットチップであり、材質はポリプロピレン製とし、液の入出が行われる先端に向かって先細りの円筒状に形成された先端部 1 0 と、先端部 1 0 に直接接続した同一断面積をもつ円筒状に形成
- 15   された液通路 1 1 と、当該液通路 1 1 内にある磁場作用が及ぼされる分離領域部 1 1 a と、液通路 1 1 に 7° 以下の勾配のコーン部を介して接続させた円筒状に形成された貯溜部 1 2 を有し、貯溜部 1 2 の開口部周縁に沿ってフランジ 1 3 を設けて開口部の変形を防止できるようにし、前記分離領域部 1 1 a のある液通路 1 1 は外形約
- 20   4 ミリメートル、肉厚が 1 ミリメートル以下で、全長にわたり一定の断面積を有して流れる液が略均一の流速で流れるようにしている。先端部 1 0 は微量の液を吸引吐出できるように外径が約 1 ミリメートル、肉厚が約 0.5 ミリメートルと細くし、長さを 20 ~ 30 ミリメートルにして、先端から液通路 1 1 へ緩やかに拡大させる。

25

N は分注ユニットのノズルであり、分注ユニット (図示せず) の先端部に形成して先端をピペットチップ P の貯溜部 1 2 に設けた開口に着脱自在に挿入することができるように形成し、ノズル N を介して分注ユニットの吸気または排気に従ってピペットチップ P の内

部を負圧または加圧する。

Mは磁石であり、ピペットチップPの分離領域部11aにある液通路11の外側面に接触させ、或は、外側面から約数ミリメートルの範囲まで近接させ、液に懸濁されている磁性体粒子を分離領域部

5 11aのある液通路11の内面に捕集させる。

分注ユニット（多連の場合はノズルユニットという、図6参照）

29は、制御部からの制御信号によりステッピングモータ（図示せず）を回転させ、その回転軸の回転量を往復動に変換してピストン29bを動作させ、ノズルNを介してピペットチップPに給気ある

10 いはピペットチップPから排気する。また、分注ユニット29は反応容器（図示せず）から容器1Aに分注チップ（図示せず）を用いて検体を分注し、さらに各容器1B～1Hの真上に移動してそれぞれ吸引あるいは吐出するため、自由に上下動または平行移動乃至平面移動することができるよう構成する。

15 以下では、上記ピペットチップPを使用したシステムにつき、添付図面に示す形態例に基づき詳細に説明する。

### 第1形態例

図5には、この発明を化学発光法に基づく免疫検査に好適な装置（システム）の一構成例が示されている。

20 この装置は、処理機構及び装置に内蔵されたコンピュータにより装置の各機構を制御する制御装置34を有する本体装置21、本体装置に対して種々の指示を入力するキーボード31及び情報を表示する表示装置30からなっている。

本体装置21は、種々の容器類が載置され装置に対して前後方向25 に移動可能なステージ32と、このステージ32の上方に設けられ装置に対して左右の方向及び上下の方向に移動可能な分注ユニット29と、同様にステージの上方に設けられる光学測定ユニット28と、からなっている。

上記分注ユニット29は、図6に示すように所定の間隔をおいて

4 連のノズルNが直線上に配置されており、これら4連のノズルNの同時駆動が可能である。各ノズルNの先端にはピペットチップPが着脱自在に装着でき、分注ユニット29内部には各ノズルNに応じてシリンダ29aが設けられており、これら各シリンダ29a内の  
5 のピストン29bは4連からなりこれらピストン29bは同時に空気の吸引、吐出動作を行う。

特に、本形態例で用いた分注ユニット29は簡素化、コストダウンを考慮して、各シリンダ内のピストンは駆動に独立性をもたせてなく、4連が同一に駆動する構成としている。

10 上記分注ユニット29のノズルNは、シリンダと一体でも良く、或いは分離されたものであってもよい。この分離型であっても、シリンダとノズルを一对のユニットとして構成し、ホースをできるだけ短くし、エアーギャップをできるだけ少なくすることで高精度の制御が可能となる。

15 分注ユニット29のノズルNに装着されるピペットチップPは、攪拌・洗浄・磁性体粒子2の捕集に用いられるピペットチップPと、試薬等の分注に用いられるチップがある。さらにピペットチップPには、小容量用（主として免疫用）、及び大容量用（主としてDNA）がある。このピペットチップPにおいて、磁石を配置して磁  
20 性体粒子2を捕集する分離領域部11aのある液通路11の内径は本装置では2～3mm程度のものを用いて良好な結果を得ているが、この内径は、溶液の通過中に粒子を捕集することができる強磁力領域内に含まれる大きさであれば良い。

磁性体粒子2の捕集に際しては、必要に応じて捕集前攪拌が行わ  
25 れる、これはインキュベーション後の沈殿状態を混和させるためである。また捕集のときの、吸引量は容器内の液量に、この液がピペットチップPの分離領域部11aを通過できる量（液下方の空気量）を加えた量とする。

捕集の際のスピード、これは液がピペットチップPの分離領域部

1 1 aを通過する流速であるが、本装置では $13 \mu\text{l}/\text{sec}$ としており、この流速で磁性体粒子2の捕集が良好に行われている。単純に流速が遅ければ捕集はより確実となるが、処理能力との兼ね合いもあり、総合的に判断して適切な値に設定される。また、この捕  
5 集スピードは、磁性体粒子2の種類、試薬の粘性等により異なる。

図7と図8は、図6に示すシリンダで液の処理を行なうときに、磁場源Mと挟持体Vとを駆動制御する場合に好適な磁石駆動装置を示しており、この例では、櫛歯状に形成された磁石部 $M_1$ ,  $M_2$ ,  
10  $M_3$ ,  $M_4$ を有する磁場源Mと、これも櫛歯状に形成された挟持部 $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$ を有する挟持体Vとを開閉自在に昇降機構Oに軸支し、該昇降機構Oを昇降させることで、昇降機構Oのローラ $R_A$ ,  $R_B$ が、図8に示すように閉じて、磁場源Mと挟持体Vが図7で示すスプリング $O_s$ によりチップ挟持方向に閉作動し、その  
15 結果、該4本のピペットチップ $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$ に対して、同時に磁場源Mを当接させ、或は、挟持体Vと磁場源Mとで同時に挟持することができるよう構成されている。

このように磁場源Mと挟持体Vとを構成することで、液処理ラインが隔壁で画成されている場合であって、磁場源Mと挟持体Vが隔  
20 壁と衝突することなく、4本の液処理ラインにおける磁性体粒子2の吸着や攪拌混合或は液の吸引・吐出作業を同じタイミングで同時に処理することができ、より簡単な構成で処理効率を大幅に向上させることができる。勿論、この発明では、磁場源Mと挟持体Vとを上記形態例のように4連構成で形成する場合に限定されるものではなく、ニーズに対応させて2連以上で形成してもよい。  
25

さらに、分注ユニット29内部には、4連のノズル $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$ ,  $N_4$ の内の一のノズル（例えば $N_1$ ）について、圧力センサの機能が設けられている。この圧力センサは、ノズル $N_1$ にピペットチップPを装着した後、このピペットチップPを下降させて容器

内の液面の位置を測定するものである。

これは、反応容器の液が予め一定量用意されていることを前提として、磁性体粒子の分離・攪拌・洗浄等の作業を同時に行うことができるが、その前作業として、親検体の分注をする必要があり、該

5 親検体は、真空採血管等に収容されており、その液面は高低があつてバラツキがあるため、上記 4 連ノズルを利用する場合、その一本に圧力センサーによる液面検知機能を設けることで、その一本が親検体の分注を行い、親検体分注後の 4 本による同時処理を同じ分注ユニットにより兼用できるように構成されている。

10 従つて、親検体の分注の際には、ピペットチップは、当然ノズル N<sub>1</sub> 1 本に装着され、この場合には、ピペットチップストッカーとピペットチップ P との位置制御も必要となる。勿論、上記ノズル N<sub>1</sub> には容器の底面検知機能を設けることもできる。これは、ノズル N<sub>1</sub> にピペットチップ P を装着した後、着底モードでノズル N<sub>1</sub> を

15 降下させ、底面にピペットチップ P の先端が当たると、ノズル N<sub>1</sub> が後方に弾力移動するのでこれを検知するものである。

このようにして底面を認識すれば、この後ノズル N<sub>1</sub> の先端が容器に触れない高さまで上昇させ、容器の底面とピペットチップ P の先端を至近距離（0.1～0.2 mm）にて、吸引・吐出を行うよ

20 うにする。これによれば、磁性体粒子 2 を含んだ液を、つまらせず全量の吸引をスムーズに行うことができ、また、少量分注の際、吐出時の容器底面とピペットチップの先端との距離を極小さく位置制御することができる。

また、ノズル N にピペットチップ P を装着して移動する際、万一

25 ピペットチップ P からの液落下に対処するため、液落下の受け皿の機構が設けられている。この機構は分注ユニット 29 に隣接して設けられ、この分注ユニット 29 を上昇させてピペットチップ P の先端部が受け皿の位置を通過したときに、該受け皿を押し出してピペットチップ P の下方に位置させてピペットチップ P からの落下液を



受けるものである。

図 5 に示すステージ 3 2 には、4 連の分注ユニット 2 9 に対応して、長方形状の開孔部を有する試薬容器が複数配置された試薬部 2 3 と、4 本からなるピペットチップ P が複数列配置されたチップラック 2 2 と、4 列からなり各列に複数の穴が設けられたカートリッジ容器 2 5 が前後に 6 個配置された容器トレイ 3 3 が設けられている。

さらにステージ 3 2 には、前記再装着可能に保管するピペットチップ置場 2 4、複数の検体（本例では 4 8 検体）が容器に収容された反応容器部 2 7 及び処理を終えた検体を収容する測定セル部 2 6 が設けられている。

免疫でも、DNA あるいはウィルス、細菌を対象とした装置はほとんどの反応について所定温度の恒温状態を必要とする。この装置においては、予め分注してある各試薬をヒートパネル、ヒートブロックあるいは冷却用としてペルチェ素子を用いて所定の温度に保つことにより徹底した温度管理を行っている。

特に DNA は比較的高温に維持、或いは所定の温度差をサイクルさせる処理が多いが、この装置では所定の温度に予め設定された容器に、液、磁性粒子等に移しかえるだけで、簡便かつ高精度に液の温度管理が行える。

上記試薬部 2 3 下方にはペルチェ素子が設けられており、所定の温度に試薬が保冷されている。また、容器トレイ 3 3 の下方にはヒートブロックが配置されており、カートリッジ容器 2 5 内の液が所定の温度に維持されている。

図 5 に示す光学測定ユニット 2 8 は、光フォトン数の計数を行う測定手段としての PMT（光電子増倍管）が設けられ、このこの PMT が上下移動して、密閉、遮蔽の上フォトンの計数を行うものである。勿論、測定項目によっては、透過測定法や分光測定法、比濁法等が適用される場合があるため、これに対応させてカートリッジ

容器 25 の測定穴を透明に形成し、かつ、光学測定装置を測定項目に対応させて形成する。

一連の反応を終えた磁性粒子溶液に対し、CLIA法はトリガー試薬 ( $H_2O_2$  等) を注入した際の発光時間が短かく、このため測定時にトリガー試薬 ( $H_2O_2$  等) を必要とするためトリガー試薬分注ノズルの装備が必要となる。

一方、CLEIA法は、反応後一定時間経過時に光量が安定してプラトーとなることからトリガー試薬を必要としない測定法である。本装置においてはトリガー試薬分注ノズルを装備し、PMT+トリガー試薬分注ノズルホルダ+反応カートリッジという構成を採用し、これによりトリガー試薬分注ノズルホルダの装備、不装備を選択し、かつ、完全な遮光構造を備えており、CLIA法とCLEIA法とを兼用できる構造としている。

続いて、上記制御装置 34 の基本的な制御構成を説明する。

図 9 に示すように、この制御装置 34 は、本体装置 21 に関する種々の制御を行う CPU 及びメモリ 40 と、解析結果の表示等の種々の表示を行う表示装置 30 を制御する表示部 41 と、同一のカートリッジ容器を用いて一連の処理を行うことができる項目の指定を自動的に行う項目指定手段として、例えば、光学マーク読取器 (OMR) によって読み取られたワークシート (マークシート的一种であるが、ここでは、ワーク (仕事) の指示を行う意味で、ワークシートという) の入力や、フロッピー・ディスク、CDROM の装着や通信による情報の入力の制御を行う測定項目の自動入力制御部 47 と、データの入力を行うキーボード 31 を制御する手入出力部 42 と、分注ユニット 29 の制御を行うピペット制御部 43 と、ステージ 32 の制御を行うステージ制御部 44 と、上記容器プレートの下方に設けたヒートブロックの恒温制御及び試薬部 23 の下方のペルチェ素子の保冷制御を行う恒温制御部 45 と、上記光学測定ユニット 28 の PMT 等の制御を行う PMT 制御部 46 と、を有する。

ここで、前記自動入力制御部 4 7 及び手入出力部 4 2 の一部は、前記指示情報入力手段に相当する。

また、前記 CPU 及びメモリ 4 0 は、プログラムによって、測定項目自動入力部 4 7 を介して指定された項目に対し、各項目に含まれる洗浄過程の数、指定された検体数、検体分割数、各項目の合計処理時間、各項目に含まれる各過程の処理時間又はカートリッジ容器位置等に基づいて、処理パターンを設定する処理パターン設定手段 4 8 と、上記 P M T 制御部 4 6 を介して得られた結果を解析する解析手段 4 9 と、を有している。

10 さらに、前記メモリには、各項目の内容、各項目を処理する処理手順を示すプログラムが予め格納されている。勿論、上記 CPU 及びメモリ 4 0 には、その他、当該装置に関する種々の制御指令信号が記憶されている。

第 1 0 図には、前記処理パターン設定手段 4 8 を詳細に示す。

15 処理パターン設定手段 4 8 は、同図に示すように、前記自動入力部 4 7 から読み取られたワークシートの内容を解析する指示内容解析部 4 8 2 と、解析された指示内容に基づいて、分注機又は容器移送装置が従うべき処理パターンを決定する処理パターン決定部 4 8 3 と、前記分注機又は前記容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行う S E Q 制御指示部 4 8 1 とを有するものである。

さらに、前記指示内容解析部 4 8 2 は、例えば、読み取られたワークシートから検体数・検体分割数判定部 4 8 e によって、検体数又は検体分割数を判定し、処理内容、反応数判定部 4 8 f によって、前記物質条件、反応条件又は動作条件等を検査依頼情報が記載されたワークシートやフロッピーディスク又はキーボード入力されたものから判定し、前処理・中処理指示判定部 4 8 g によって前処理又は中処理の指示があるか否かを判定する。

ここで、「前処理」や「中処理」とは、必要な試薬等を前もって

各容器に必要量を用意しておくのではなく、必要な試薬等について必要な量を、所定の容器に対し、分注する準備段階の処理をいう。本実施の形態では、前処理の指示は、前記自動入力制御部 47 を介して行うことができる。

- 5 「前処理」は、この準備を処理実行前に行うことをいい、「中処理」は、本来の処理の合間に、必要な試薬等について必要な量を、所定の容器に対し、分注する処理をいう。本形態では、中前処理や中処理の指示を、前記自動入力部 47 から行うことができる。

- また、前記 S E Q 制御指示部 481 は、検体を吸入して、指定された容器に吐出する（必要な攪拌も伴う）指示を分注機に対して行う検体 S E Q 制御指示手段 48a と、前記分注機に設けられた磁石をピペットチップに近接させて前記液に懸濁している目的物質と結合した磁性体粒子をピペットの内側に吸着させる指示を行う吸着 S E Q 制御指示手段 48b と、ピペットチップに対し高速な吸引・吐出を行うことによって攪拌を指示する攪拌 S E Q 制御指示手段 48c と、容器内の全液を吸引・吐出する全量 S E Q 制御指示手段 48d とを有するものである。処理パターンの設定は、検体数が複数か単数か、検体分割数があるか否かにも依存する。

- 検体数が単数の場合には、例えば、ワークシートに指示された処理を忠実に実行することになるが、検体数が複数又は検体分割がされている場合には、例えば、ワークシートの指示に基づいて、前記処理パターン決定手段 202 は、例えば、できるだけ短い時間に沢山の処理を行うこと、即ち、処理効率を上げるように処理パターンが決定される。

- 25 そのためには、上記分注ユニット 29 を 1 つの項目について、つまり、1 つのカートリッジ容器についての処理が完了するまで、当該カートリッジ容器を前記分注位置に釘付けにして処理に専念させると、全ての検体の処理時間は、各項目の処理時間×検体数の合計となり、膨大な処理時間が必要となる。

しかし、当該処理時間の大半は、インキュベーション（恒温反応）のための時間であり、その間は、分注ユニット 29 は空いている状態にある。そこで、その時間を利用して他の処理を行わせることによって処理時間を短縮させることができる。

- 5      つまり、1 項目の反応過程とその過程中のインキュベーション時間をタイムチャート化して認識し、分注ユニットが時間差をつけながら複数の反応過程管理を処理パターンとして、並行して行うことで効率的に制御することができる。

- 10      このような制御を可能にするための条件として、第 1 には、設定することができる最小のインキュベーション時間  $t_{min}$  は、複数の反応過程からなる処理全体の合計実動時間（インキュベーションの時間を除いた時間） $T$  よりも大きいこと、即ち、

$$T \leq t_{min} \cdots \text{①式}$$

である。

- 15      これによって、1 本の分注ノズルは、インキュベーションの時間に他の 1 個の検体等の目的物質に対し、同一の処理を行うことができる。

第 2 は、設定すべきインキュベーション時間  $t$  は、当該最小のインキュベーション時間  $t_{min}$  の整数倍  $n$  であること、即ち、

20       $t = n \times t_{min} \cdots \text{②式}$

である。

これによって、1 本の分注ノズルは、当該インキュベーションの時間に、他の  $n$  個の検体に対し、同一の処理を行うことができる。

- 25      さらに、分注機のみならず、容器移送装置への制御指示も可能な場合には、処理を効率的に行うには、同じ過程を繰り返せば、同じプログラムを用いることができ、プログラムの読出しを繰り返す必要がなく、また、ピペット装置の動作も最小限の動きに止めることができる点を考慮して、前記項目を分類し、同じ項目毎、または、

近似した項目毎にまとめて処理を行うように、容器を移送することによって効率化を図ることができる。

即ち、この場合には、複数の同一項目の同一過程について、複数のカートリッジ容器について処理を行い、当該処理が終了した後に  
5、次の過程に移るようにすれば、分注ユニット 29 は、各カートリッジ容器がインキュベーションを行っている間に、そのインキュベーションの時間内に処理することができる個数のカートリッジ容器について、同一過程処理を行うことができて効率的である。

以上の点を考慮して、本実施例に係る処理パターン設定手段 48  
10 は、処理パターンを設定する。

このようにして、処理パターン設定手段 48 は、指定された項目について、最も効率的な処理パターンを設定して、当該処理パターンに従って、上記ステージ制御部 44、ピペット制御部 43、PMT 制御部 46、及び恒温制御部 45 に制御を指示する。

15 また、ピペット制御部 43 には、前記磁石の駆動を制御する部分、挟持体の駆動を制御する部分、吸引・吐出の駆動を制御する部分、X、Y、Z 軸に沿った移動を制御する部分等を有する。

本体装置における分注ユニット 29 及びステージ 32 等の動作は全て制御装置 34 によって管理されており、制御装置 34 の指示に  
20 基づいて各種処理が行われる。個々の具体的な処理内容は測定項目自動入力部 47 を介して読み取られ制御装置 34 のファイル部 39 に記憶保存されており、必要に応じて読出されて CPU メモリ 40 に展開される。

図 11 はパラメータ形式で登録された各種制御内容を画面 41a  
25 に表示したものである。

ここで、項目 41b のうち、「HOLE」項目の番号はカートリッジ容器 25 の穴位置を示しており、「STEP」の欄には、各穴に予め分注されている試薬の種類を示す。ここで、「Fe」とは、磁性体粒子を表し、「洗」とは洗浄液、「Co」とは、標識液を示

す。また、「試薬 1」の行には各穴に分注すべき試薬の量が登録されている。前述した前処理が指示されている場合には、分注ユニット 29 は、上記登録された試薬が規定された量だけカートリッジ容器 25 の各穴に分注することになるが、前処理及び中処理が指示されていない場合には、予め分注されていることになる。

「検体」の行には、各ホールに分注されるべき検体の量が表されている。

また、「攪拌回数」項目についても登録された回数、攪拌が行われる。この攪拌は、容器から液をピペットチップ P 内に吸引し、さらに、これを当該容器に吐出する繰り返しにより行われるものである。

さらに、攪拌においては適切な考慮がなされている。即ち、通常、攪拌の対象とする液は、特に底の部位には固体状或いは濃い濃度の物質が沈殿しているものである。攪拌に際しては、ピペットチップ P の先端部は容器の略底面の位置まで降下させるので、この状態において、いきなり、急速な吸引を行えば沈殿物質がピペットチップ P の先端の微細な先端部に集中して先端部を塞ぐ現象が生じることから、これを回避すべく、最初は上記集中が緩和される程度のゆっくりとした速度で吸引する。

すると、沈殿物質はスムーズに吸引され、必要な量の吸引の後、同様にゆっくりとした速度で吐出を行えば、沈殿物質は液中に混合分散される。この後、速い速度で吸引、吐出を行うことにより、確実にかつ速やかに攪拌が行えることになる。

尚、吸引及び吐出の速度は、吸引ポンプを駆動させるパルスモータの速度として別途登録され、その際、吸引は（＋）の速度、吐出は（－）の速度として登録される。

攪拌は、磁性体粒子 2 と試薬とを完全に混和させるため、或は、ピペットチップ P 内に吸着した磁性体粒子 2 を脱離させるために行われ、通常、攪拌回数は 2 回以上行う。攪拌回数は、試薬の性質及

び磁性体粒子 2 の種類によって適切な値に設定される。尚、磁性体粒子 2 を離脱させるのは、洗浄液を用いて行なう場合もあり、この場合の洗浄も吸引・吐出の繰り返しによるものであり、実質的に攪拌の動作と変わりはない。

- 5 攪拌（洗浄）スピードは、短時間でピペットチップ P から磁性体粒子 2 を離脱させるため、分離作業時の吸引・吐出速度よりも速くするのが望ましいが、速すぎると液が追従せず（吸引力にピペットチップ P の先端部からの液の進入が追いつかない）、また、ゆっくりすぎても磁性体粒子 2 が離脱しない。さらに、攪拌（洗浄）スピードは、試薬の粘性や磁性体粒子 2 の種類によって変更されるものである。通常の攪拌（洗浄）スピードは、ピペットチップ P 内を通過する液の量として、通常  $300 \mu\text{l} / \text{sec}$  程度で行われる。

- 「INC 秒」項目は、インキュベーションの時間を指定したものであり、言い換えれば、この間は、分注ユニット 29 は他のカートリッジ容器 25 の処理が行える時間となる。

- 本実施の形態では、「INC 秒」が第 1 穴と、第 3 穴に設定されていることから明らかなように、反応が 2 回行われるので、反応数 2 の 2 ステップ法に相当することが、前記指示内容解析部 482 によって判定される。

- 20 「吸着有 1 無 0」の項目にフラグ 1 が立つと、直前の攪拌動作を省略して、磁石をピペットチップに近接させた状態で高速で高速にパンピングを行う指示を表す。

- 項目 41c、即ち「検体 SEQ、吸着 SEQ、攪拌 SEQ、全量 SEQ」項目の各列に登録された数値は、シーケンス番号であり、この順番に沿って処理が行われることになる。従って、容易に処理の手順の変更が行え、多種多様な検査に対応できる。

複数検体の場合又は検体分割がされる場合には、項目 41d、41e が必要となる。この場合には、項目 41d、41e 及び前記「INC 秒」の項目のどちらか一方は、例えば、ワークシートで操作



者が自動入力制御部を介して設定する項目ではなく、前記処理パターン決定部によって、検体数、検体分割数、処理内容、反応数等又は分注機の模擬動作や予め登録されているデータに基づいて自動的に決定される項目である。

- 5      ここで、処理の開始から第1回のインキュベーション開始までの時間、即ち図11の例では、検体SEQが終了するまでの実動時間、図11の「1」の過程の実動時間を「A」とし、第1回目のインキュベーション終了から次の第2回のインキュベーション開始までの実動時間、図11の「2」～「6」の過程の実動時間を「B」とし、第2回のインキュベーション終了から処理終了までの実動時間、図11の「7」～「14」までの過程の実動時間を「C」としたものである。これらのA、B、Cの大きさは分注機を模擬的に動作させることによって、その時間を測定し、決定することができる。

- 15      したがって、この場合には、前記式①、 $A + B + C \leq t_{min}$  及び式②、 $t = n \times t_{min}$  を用いてインキュベーションの時間  $t_{min}$  又は  $t$  を決定することができる。又は、反応過程として、指定された  $t$  又は  $t_{min}$  で実行可能が否かを判定することができる。

- 20      例えば、Aの実動時間が83秒、Bの実動時間が101秒、Cの実動時間が189秒という測定結果を得た場合には、インキュベーションの時間を373秒として決定すれば、複数の検体又は検体分割の場合に効率的に処理を行うことができる。

- 25      また、逆にインキュベーションの時間を指示し、当該インキュベーションの時間から、A、B、Cの実動時間を決定するようにしても良い。

さらに、「SA」、「SB」、「SC」は、中処理の指示を受けた場合に前記処理パターン決定部483によって設定される「A」、「B」、「C」に各過程で必要とする試薬分注のために、本来の処理の合間に行われる試薬の分注のために必要な時間であって、前

記「A」、「B」、「C」の時間よりも幾分短く設定されている。逆に言えば、「A」、「B」、「C」の時間は前記「SA」、「SB」、「SC」の時間よりも幾分長くなるように設定するよう前記処理パターン決定部483によって決定する。

- 5     その他の指示としては、例えば、同一穴（HOLE）に2種類の試薬「試薬1、試薬2」を分注し、試薬の混合液を造ることの指示も可能である。

また、攪拌・洗浄の際、容器から吸引する溶液のパーセントを規定することも可能である。例えば、80%の量を吸引し残りの20%の量を容器に残すことができる。

これは、通常、ピペットチップ内にエアが吸引されると、攪拌・洗浄中に水泡等が生じて不都合であるため、液の一部を残すようにしている。

さらに、攪拌・洗浄する溶液が極めて微量の場合には、エアの吸引を指示することも可能である。この状態は、吸引した液が極めて微量であるために、吸引した空気により液の全量がピペットチップPの分離領域部に保持され、ピペットチップPの液通路にある分離領域部の所定の間を上下に移動（微量の吸引・吐出の繰り返し）させることで攪拌をすることができるよう構成されている。

- 20    さらに、攪拌の際の液の吸引及び吐出の速度につき指定することができる。例えば、磁性体粒子2に捕獲された高分子物質は、その性質により分離し易いものがあり、この場合には低速で攪拌するのが好ましく、このときには低速の指定が可能である。

また、液中から磁性体粒子2を捕集する際の吸引・吐出の回数について指定が可能である。この捕集回数は、捕集のときの液に含まれる試薬の性質、また、磁性体粒子2の着磁性の強さ等により適切な値に設定される。もっとも、この装置では磁性体粒子2の捕集をピペットチップPの細い部分（液通路11）で行うこととしていることから、少ない捕集回数で十分に磁性体粒子2の捕集が可能で

ある。通常、この捕集回数は1～2回を指定する。

ところで、この種の前処理等において親検体の量を一定量に統一して処理する方法もあるが、この装置は、一組の4検体を同時に処理することから、親検体の量の差異、即ち、液面高さの差異が問題となる。

上記親検体の量が不統一の場合には、処理に先立ち装置が親検体の量を把握することにより、分注の際等において適正な分注ユニット29の降下位置が判断できる。

液面の測定について、同時に4検体の検査を行う場合を例にして、4連のピペットチップPが各々ノズルNに装着された分注機を用いる場合について説明する。圧力センサは、前記4連のノズルNの内の1つのノズルNにのみ設けられている。

最初、圧力センサが設けられたノズルNに装着されたピペットチップPを第1の検体が収納されている容器に挿入して、その液面を検知及び測定し、装着されたピペットチップPを脱着して保管部に保管しておく。次に、圧力センサが設けられた当該ノズルNに別検体用のピペットチップPを装着して、次の第2の検体が収納されている容器に挿入して、当該液面を測定しながら、前記第1の検体の液面と同じ高さとなるように分注する。これらの動作を4つの検体について繰り返すことによって、4検体の液面を揃えることができるので、4検体同時に処理過程を進行させることができる。

液を分注する際、或は、試薬を分注する際、ピペットチップPの先端が液内に深く入りこむと、ピペットチップPの外壁に液が大量に付いてしまい、定量精度に影響する。これに対処するため、上記液面センサにより、液面を常に認識しながら処理を行う。

また、上記圧力センサの他の利用として、上記試薬部23に載置された試薬容器の中の試薬の量の計測に用いることができる。これら試薬容器には、予め必要な量の試薬が準備されており、これを用いて処理が行われるが、試薬の量が不十分な場合には処理が中断さ

れて支障をきたすことが十分予想される。これを防止するために、処理に先立って、試薬が必要量あるかを測定し、もし不十分な場合には、警告等の処置を行い操作者に試薬の補給を促すことができる。

- 5      さらに、上記液面センサは、吸引の際のツマリを検知することができる。これは通常の液面を検知する場合の吸引に係る負荷は小さいものであるが、この負荷が所定以上の場合は吸引困難、即ち、ツマリが生じたと判断する。このようなツマリは検体自体の粘性が高い場合にも発生する。液面センサが上記ツマリを検知した場合には、  
10      、制御装置 3 4 は画面等に所定の警告を発して操作者に知らせ、該当する検体の除去等の処置を促す。

次に、第 1 2 図に示した当該指示内容に従って、具体的に化学発光法による免疫化学検査を行う場合について処理を説明する。この処理過程は上記登録された処理手順、時間等に基づき制御装置 3 4  
15      の指示に従って行われる。

第 1 1 図に示した処理に対応する内容を例えば、ワークシートに記載して、前記自動入力部 4 7 を介して指示を行う。

- すると、前記指示内容解析部 4 8 2 は、例えばワークシートから、複数の検体数があること、処理内容としてステップ S 1 ～ステップ S 1 2 までがあり、各過程の内容、試薬の種類、量、位置、検体の量、位置、インキュベーションの時間、吸着の有無、攪拌回数、  
20      反応数、前処理、中処理の有無等を判定、解析する。

ここで、ステップ S 1 ～ステップ S 1 2 の番号は、第 1 1 図の各過程の順序を示す番号と一致している。

- 25      本形態では、処理に先立ち、カートリッジ容器 2 5 の所定の穴には、所要量の反応不溶磁性体液、所要量の洗浄液及び所要量の標識液 6 が予め収容されており、さらに、測定セル部 2 6 の測定用穴には、基質液 7 が分注され発光状態が測定されるように構成されているものとする。したがって、前処理や中処理の設定はしないものと

する。

すると処理パターン決定部 4 8 3 は、前記解析結果に基づいて、実動時間 A, B, C を設定し、前記 S E Q 制御指示部 4 8 1 に対して、処理パターンを決定して指示する。

- 5     処理が開始されると、ステップ S 1 で、検体 S E Q プログラム 4 8 a が起動され、制御装置 3 4 は分注ユニット 2 9 及びステージ 3 2 をチップラック 2 2 の位置まで移動させる。そして、分注ユニット 2 9 を降下して、4 連のノズル N にピペットチップ P を装着させ、これらピペットチップ P を用いて、試薬部 2 3 から所定量の試薬
- 10    を吸引し、カートリッジ容器 2 5 の位置へ移送し分注する。

この移送は、ステージ 3 2 の装置に対する前後方向の移動及び分注ユニット 2 9 の左右方向の移送によって行われる。分注ユニット 2 9 は 4 連のノズル N が同時並行的に動作する。

- そして、分注ユニット 2 9 及び／又はステージ 3 2 の移動により
- 15   、適宜のピペットチップ P を用いて、検体容器部 2 7 の所定の検体容器から必要量の第 1 の検体を吸引しこれをカートリッジ容器 2 5 の所定の穴に粗分注する。

- 次に、粗分注された検体を、上記ピペットチップ P で、所定量吸引して定量を行う。粗分注された検体が吸引されたピペットチップ
- 20   P は移送され、第 1 穴（ホール）内の反応不溶磁性体液に吸引された検体を全量吐出した後、該検体と上記反応不溶磁性体液との混合液を、上記ピペットチップ P で繰り返し吸引・吐出させて（パンピング）、磁性体粒子 2 の均一な攪拌混合状態を生成する。

- 一のカートリッジ容器 2 5 （4 検体）の処理が所定の段階に達す
- 25   ると、ステップ S 1 a の第 1 の検体についてのインキュベーションの時間を利用して、分注ユニット 2 9 及びステージ 3 2 を移動させて、第 2 の検体についての他の組のカートリッジ容器 2 5 についての処理に移り、同様の過程の処理が行われる。このようにして、分注ユニット 2 9 の使用時間が重複しないように、各組の処理が行わ

れる。

図 1 3 (a) は、2 ステップ法 (2 回の反応が行われる処理) の複数検体の処理のタイムチャートを示すものであり、第 1 検体の A と B との間が第 1 のインキュベーションの時間間隔に相当する。この間に第 2 検体の A の処理がなされているケースを示す。

ステップ S 2 で、分注ユニット 2 9 は、第 2 の検体の A の処理終了後の第 1 のインキュベーションの時間に、当該最初の組の第 1 の検体の処理に移り、攪拌 S E Q プログラムが起動され、チップラック 2 2 からピペットチップ P を装着し、上記インキュベーションされたカートリッジ容器 2 5 に保持されていた混合液を上記ピペットチップ P で高速に吸引・吐出を繰り返すことで攪拌する。

攪拌をした後、ステップ S 3 で、吸着 S E Q プログラムが起動され、磁性体粒子 2 の捕集が行われる。捕集に際しては、上記図 5 に示す磁気機構により、反応不溶磁性体を吸着する磁石 M を、ピペットチップ P の液通路 1 1 の外周面に接離可能に移動する。

このとき、ピペットチップ P に低速で吸引された混合液中に浮遊する磁性体粒子 2 は、ピペットチップ P の分離領域部 1 1 a を通過するときに、該ピペットチップ P の外側に配設された磁石 M の磁力によって上記液通路 1 1 の内壁面に捕集される。また、上記混合液の吸引高さは、全ての混合液が吸引されたときに、その下面が磁石 M の下端と同じレベルとなるように、上記ピペットチップ P に吸引され、磁性体粒子 2 が完全に捕集されるように配慮されている。

このようにして磁性体粒子 2 が捕集された後、この磁性体粒子 2 を除く混合液は、カートリッジ容器 2 5 の第 1 穴に吐き出されて排出され、磁性体粒子 2 のみが上記ピペットチップ P に残る。

ステップ S 3 a で、上記ピペットチップ P は、磁性体粒子 2 を捕集したまま次の第 2 穴へと送られる。

しかし、図 1 1 に示すように、「吸着有 1 無 0」の項目にフラグ 1 が立っているので、ステップ S 4 で、攪拌過程を省略し、ステッ

プ S 5 に進む。

ステップ S 5 で、第 2 穴から洗浄液を吸引する。このとき、上記  
磁石 M は、ピペットチップ P の分離領域部 1 1 a のある液通路 1 1  
5 の外側面に近接した状態で、洗浄液を高速で、複数回パンピングさ  
せることで、全磁性体粒子 2 の洗浄を効率的に行うことができる。

そして、上記パンピングが終了した後、上記ピペットチップ P は  
、穴内の洗浄液をゆっくりと一定量吸引する。このとき、上記磁石  
10 M は、再びピペットチップ P に接近し、吸引された洗浄液中に浮遊  
する磁性体粒子 2 を全て捕集し、この磁性体粒子 2 を除く洗浄液は  
、上記穴に吐出され、磁性体粒子 2 のみが上記ピペットチップ P に  
残る。

ステップ S 5 a で、上記ピペットチップ P は、磁性体粒子 2 を捕  
15 集したまま、次の第 3 穴に送られる。するとステップ S 6 で、第 3  
穴から、標識液を吸引する。このとき、上記磁石 M は、ピペットチ  
ップ P から離れる方向に移動して磁性体粒子 2 の吸着状態を解除し  
、従って、この標識液 6 をパンピングさせることで、全磁性体粒子  
2 と標識液 6 との反応を均一化させることができる。

20 そして、第 1 の検体の第 2 のインキュベーションが開始される。

第 2 のインキュベーションが開始されると、図 1 3 ( a ) に示す  
ように、前述したように、第 3 検体について A の処理を行うために  
、別のカセット容器又は分注ユニット 2 9 を移動させる。

25 そして、上記パンピングが終了し第 3 検体の第 1 のインキュベ  
ーションが始まると、第 2 検体の B の処理に移り、当該処理が終了し  
て、第 2 検体について第 2 のインキュベーションが開始されると、  
分注ユニット 2 9 は第 1 検体の C の処理に移る。

ステップ S 7 で、上記ピペットチップ P は、穴内の標識液 6 を一  
定量吸引する。このとき、上記磁石 M は、再びピペットチップ P に

接近し、吸引された標識液 6 中に浮遊する磁性体粒子 2 を全て捕集し、この磁性体粒子 2 を除く標識液 6 は、上記穴に吐出され、磁性体粒子 2 のみが上記ピペットチップ P に残る。

- 5     ステップ S 7 a で、上記ピペットチップ P は、磁性体粒子 2 を捕集したまま次の第 4 穴へと送られ、ステップ S 8 及びステップ S 9 で、該穴内の洗浄液を吸引し、上記と同一の手順で磁性体粒子 2 の洗浄・捕集を行った後、次の穴の洗浄液を、上記洗浄液吸引手順と同じ手順で吸引し、磁性体粒子 2 の洗浄・捕集が行われる。
- 10    ステップ S 9 a で、上記ピペットチップ P は、洗浄された磁性体粒子 2 を捕集したまま、次の第 5 穴に送られ、ステップ S 10 で、該穴内の基質液 7 を吸引する。このとき、上記磁石 M は、ピペットチップ P から離れる方向に移動して磁性体粒子 2 の吸着状態を解除し、従って、この基質液 7 を高速の吸入・吐出を繰り返すパンピングを行うことで、全磁性体粒子 2 と基質液 7 との反応を均一化させることができる。
- 15

そして、ステップ S 11 で、基質液 7 を含む全量を吸入して、ステップ S 11 a で、全量を第 10 穴に移動させ、ステップ S 12 で全量を吐出させて、処理を終了する。

- 20    そして、上記パンピングが終了すると、再び前記ピペットチップ P は、ピペットチップ置場 24 に移送され保持される。

第 1 の検体について以上の処理が終了すると、第 13 図 (a) に従って、第 4 検体の A の処理が開始され、同様の処理が繰り返されることになる。

- 25    処理された液は測定セル部 26 の測定セルに移される。そして一定時間経過後、ステージ 32 を移動させて、該当する測定セルを光学測定ユニット 28 の測定位置へ送る。

この測定位置で、該発光量が P M T 等の、所定の測定法に対応する構成からなる光学測定装置で測定され、一連の処理を終了する。



一方、中処理の指示があった場合には、前記画面 4 1 a の試薬分注の時間 S A, S B, S C に従って、本来の処理の合間合間に試薬分注がされるように、前記処理パターン決定部 4 8 3 が処理パターンを決定し、前記 S E Q 制御指示部 4 8 1 は、前記分注ユニット及び容器移送装置に指示する。

これにより、予め分注された場合の試薬の乾燥や、汚染や変質を防止するとともに、処理に必要な直前に分注することによって、効率的かつ信頼性のある処理を行うことができる。

10    なお、この実施の形態においては、4 連の分注ユニット 2 9 を用いたが、勿論これは 4 連に限られるものではなく、8 連或いはそれ以上でもよく、また 1 連であっても処理は同様であり、この連の数は装置の規模に応じたものとすることができる。

## 15    第 2 形態例

この形態例に係る装置は、図 1 4 に示すように、指令によって、装填されたカートリッジ容器 6 3 を所定位置まで移送する回転ステージ 6 7 と、この回転ステージ 6 7、の上方にはステージの直径方向に移動し、ピペットチップ P を装着して各種作業を行う分注ユニット 6 6、及び P M T が上下動して、密閉、遮光の上フォトンの計数を行う光学測定ユニット 6 5 が設けられている。

上記分注ユニット 6 6 には、ピペットチップ P へのマグネット脱着制御ユニットが一体に設けられ、B / F（抗原抗体結合と遊離型の）分離、パンピング（繰り返し吸引・吐出を行うこと）による攪拌及び磁性体粒子の洗浄を行うことができる 4 連からなる分注ユニット 6 6 を有している。

また、分注ユニット 6 6 のノズルに装着され、分注作業等を行う未使用のピペットチップ P が立てられた状態で載置されているチップブラック 6 2、及び使用済のピペットチップ P を廃棄する廃棄部 6 1 が設けられている。

上記回転ステージ 6 7 は、放射状に装填された複数のカートリッジ容器 6 3 を、指令によって回転移送する。

図 1 5 に示すように、本形態例に係るカートリッジ容器 6 3 は、  
5 ガラスやプラスチック等の透明体で形成された基部 5 1 を有し、この基部 5 1 には、例えば、8 個の穴が設けられている。

当該 8 個の穴のうち、一方の端にある穴は、光学測定用の測定用穴 5 3 である。これら各穴の配列や数は、反応ステップに対応させて適宜選択して形成することができる。また、他の 7 個の穴 5 2 の  
10 底部は断面略 V 字状に形成され、かつ、各底部 5 6 の内底部には、断面略凹状の一条の溝 5 4 が内底部の傾斜面に沿って形成されている。

この溝 5 4 は、その幅寸法が、ピペットチップ P の先端部の口径寸法よりも小さく形成されていることから、ピペットチップ P の先端部が内底部に当接しても、穴 5 2 に収容された試料等が該溝 5 4  
15 を流れて全量吸引することができ、定量性を保証することができる。

また、カートリッジ容器 6 3 は回転ステージ 6 7 の中心方向にむけて 4 個平行に配列されており、測定用穴 5 3 が光学測定ユニット  
20 6 5 の位置と整合するように装着される。

このようにカートリッジ容器 6 7 を配置することで、光学測定ユニット 6 5 の位置は測定用穴 5 3 からみて不変であることから光学測定ユニット 6 5 は移動の必要がない。上記 4 連の分注ユニット 6 6 の各ノズルについてもカートリッジ容器 6 3 の配置に沿った並び  
25 にすることになる。尚、カートリッジ容器 6 3 を全て同一線（回転ステージの接線に該当）上に配置する方法も考えられ、この場合には、光学測定ユニット 6 5 の位置は、中央側の 2 個のカートリッジ容器 6 3 の測定用穴 5 3 の位置と、外側の 2 個の測定用穴 5 3 の位置との 2 ポジションに移動させるように構成する必要がある。

この装置は、一組 4 個のカートリッジ容器 3 2 に予め試薬、洗浄

液及び検体が分注された状態でセットされ、処理が開始される。尚、装置の基本的な処理過程は上記第1形態例と同様であるが、一組の処理から他の組の処理に移る場合には回転ステージ30を回転する等、の点で異なる。

### 第3形態例

図16は、本体装置79を示したものであり、これは上記第1形態例と同様に制御装置が内蔵されており、この制御装置に対しては  
10 キーボード（図示せず）から種々の指示が入力されまた、表示装置（図示せず）には必要な情報が表示される。

本体装置79は、種々の容器類が載置され装置に対して前後方向に移動可能なステージ80と、このステージ80の上方に設けられ装置に対して左右の方向及び上下の方向に移動可能な分注ユニット  
15 78を有している。尚、この本体装置79には光学測定ユニット（PMT）は備えてない、従って、測定については測定専用の装置等を用いて行う。

上記分注ユニット78の構成等は、上記実施の形態と同様であるからここでは説明を省略する。

20 上記ステージ80には、長方形の開孔部を有する試薬容器が複数配置された試薬部72、一組4列からなり各列には複数の穴が設けられたカートリッジ容器75が6組配置された容器プレート81、及びチップラック71、増幅用チップラック73、及びカートリッジ容器75の各列に対応した検体を収容する検体容器部74が設  
25 けられている。

また、ステージ80には、温調容器76、77が設けられている。この温調容器76の上面には液収容のための複数の容器穴が設けられており、温調容器76の内部には、ヒートブロック或いはヒートパネル等が配置されており、上方の容器穴を一定温度（例えば60℃）の温度負荷状態に維持することができる。他の温調容器77

の内部には、熱吸収作用を有するペルチェ素子が配置され保冷容器として用いられる。

容器プレート 81 の下方にも、ヒートブロックが設けられており、上方のカートリッジ容器 75 を一定の恒温状態に維持することができる。この装置には、温調容器 77 が設けられていることから、温度管理が容易に行え、また、複数の温度条件に対しても迅速に対応できる。尚、装置の基本的な処理過程は上記第 1 の形態例と同様である。

#### 10 第 4 形態例

図 17 は、上記第 1 形態例と同様に制御装置が内蔵されており、この制御装置に対してはモニタ部 98 に設けられたタッチキーボードから種々の指示が入力され、また、モニタ部 98 には情報が液晶表示される。

15 本体装置 99 は、種々の容器類が載置され装置に対して前後方向に移動可能なステージ 90 と、このステージ 90 の上方に設けられ装置に対して左右の方向及び上下の方向に移動可能な分注ユニット 97、及び光学測定ユニット (PMT) 96 を備えている。  
上記分注ユニット 97 及び光学測定ユニット 96 については第 1 の  
20 実施の形態と同様であるからここでは説明を省略する。

上記ステージ 90 には、一組 4 列からなり各列には複数の穴が設けられたカートリッジ容器 91 が 4 組配置された容器プレート 92 及び容器収容箱 95 が配置されている。

上記カートリッジ容器 91 の各穴には、予め必要な試薬及び洗浄  
25 液等が分注され、また検体穴には検体が分注されている。このカートリッジ容器 91 は全体をシーリングした状態で運搬され、そのまま本装置にセットすれば直ちに処理を開始できる。

上記容器収容箱 95 は、図 18 に示すように、全体が紙製からなり、容器収容箱 95 の上面はモールドされ、上面の略半分の部位に

はピペットチップ P を収容するチップ収容部 9 3 が設けられ、他の部位には測定容器部 9 4 が設けられここには測定液を収容する穴が複数設けられており各穴にはキャップ 9 5 b を装着できる。さらに、この容器箱の内部には仕切り板が設けられてピペットチップ P 同士を仕切り板で隔離している。この容器箱は、使用後は廃棄されるので管理が容易であり、また上部に蓋 9 5 c を被せることができ、運搬及び保管を容易にしている。

### 第 5 形態例

10 図 1 9 乃至図 2 2 に基づいて、本形態例に係る装置 1 0 0 の基本的な制御系を説明する。

本形態例に係る装置の制御系は、液体分注、反応、インキュベーション、攪拌、洗浄及び測定を制御するものである。

15 図 1 9 乃至図 2 1 に示すように、この形態例に係る装置 1 0 0 は、当該装置 1 0 0 に関する種々の制御を行う CPU 及びメモリ 1 4 0 と、カートリッジ容器 1 5 1 の装填の指示や解析結果の表示等の種々の表示を行う表示部 1 4 1 と、前記カートリッジ容器情報読取手段に相当し、前記回転ステージ 1 3 1 に装填されたカートリッジ容器 1 5 1 の回転ステージ 1 3 1 の中心に近い方の端に付されたバーコードをバーコード読取部 1 1 5 で読み取って解読するバーコード読取制御部 1 6 6 と、を有する。

25 さらに、同一のカートリッジ容器を用いて一連の処理を行うことができる項目の指定を行う項目指定手段に相当する、光学マーク読取部 (OMR)、フロッピーディスク、CDROM、通信等によって、検体項目情報の自動入力制御をする自動入力制御部 1 4 7 と、当該情報等をキーボード、マウス等で入力したり、及びデータの記録出力を行うプリンタ装置等を有する入出力部 1 4 2 と、ピペット装置の制御を行うピペット装置制御部 1 4 3 と、回転ステージ 1 3 1 の制御を行う回転ステージ制御部 1 4 4 と、前記回転ステージ

1 3 1 の固定板 1 5 4 に設けた恒温槽であるヒータの恒温制御を行う恒温制御部 1 4 5 と、前記 P M T の制御を行う P M T 制御部 1 4 6 と、を有する。尚、図 2 2 中、符号 1 7 2 は、分注ユニットの X Y Z 方向の移動を制御する X Y Z ステージ制御部を、符号 1 7 3 は 5 、ピペットの作動を制御するピペット制御部を示している。

また、前記 C P U 及びメモリ 1 4 0 には、プログラムによって、検査項目条追う入力部 1 4 7 を介して指定された項目に対し、各項目に含まれる洗浄過程の数、指定された各項目数、各項目の処理時間又は各項目に含まれる各過程の処理時間又はカートリッジ容器位置に基づいて、各過程の処理パターンを設定する処理パターン設定手段 1 4 8 と、対応する項目の識別情報を含むカートリッジ容器 1 5 1 に関する情報を付したカートリッジ容器 1 5 1 のうち該当するカートリッジ容器について前記回転ステージ 1 3 1 への装填を促す装填指示手段 1 7 0 と、前記 P M T 制御部 1 4 6 を介して得られた 15 結果を解析する解析手段 1 4 9 と、が構成されている。

さらに、前記メモリには、各項目の内容、各項目を処理する処理手順を示すプログラムが予め格納されている。勿論、上記 C P U 及びメモリ 1 4 0 には、その他、当該装置に関する種々の制御指令信号が記憶されている。

20 続いて、本形態例の動作について説明すると、操作者は、例えば、前記マークシートに検査しようとする処理を表す項目を、前記項目指定手段に相当する前記光学マーク読取装置が読み取れる形式のマークにしてマークシートに書き込む。その他マークシートには、患者の登録番号等がマークによって書き込まれている。これを当該 25 光学マーク読取装置によって読み取る。マークシートには、検査使用とする処理を表す項目のうち該当する項目にマークを付けることや、該当する項目の数をマークにつけること等によって行われる。読取の制御は前記自動入力制御部 1 4 7 によって制御される。前記 C P U 及びメモリ 1 4 0 により構成された装填指示手段 1 7 0 は、

指定された項目に対応するカートリッジ容器 1 5 1 を前記回転ステージ 1 3 1 に装填するように指示する。当該指示は、前記表示部 1 4 1 の画面に装填すべきカートリッジ容器 1 5 1 を各項目の合計数を表示することによって行われる。

- 5 操作者は、当該画面に基づいて、前記回転ステージ 1 3 1 の挿入口 1 1 0 から 1 つずつ該当する項目のカートリッジ容器 1 5 1 を、指示された個数ずつ装填する。

このようにして、各項目に対応するカートリッジ容器は、前記回転ステージ 1 3 1 にランダムに装填される。

- 10 このようにして、必要なカートリッジ容器 1 5 1 の前記回転ステージ 1 3 1 への装填が完了すると、前記 CPU 及びメモリ 1 4 0 の指示によって、当該回転ステージ 1 3 1 は 1 回転して、前記バーコード読取部 1 1 5 は、各カートリッジ容器 1 5 1 の中心に近い端に付されているバーコードを読み取る。

- 15 これによって、前記 CPU 及びメモリ 1 4 0 の処理パターン設定手段 1 4 8 は、読み取られた各カートリッジ容器 1 5 1 に付されたバーコードに基づいて、各項目の数量、位置を認識する。

その認識結果に基づいて、各項目を処理すべき順序を表す処理パターンを以下のように設定する。

- 20 処理パターンの設定は、できるだけ短い時間に沢山の処理を行うこと、即ち、処理効率を上げるように処理パターンの設定が行われる。しかも、その際できればなるべく回転ステージ 1 3 1 の動作を少なくすることである。

- 25 そのためには、前記ピペット装置を 1 つの項目について、つまり、1 つのカートリッジ容器についての処理が完了するまで、当該カートリッジ容器を前記分注位置にくぎづけにして、処理に専念させると、すべての項目の処理時間は、各項目の処理時間×項目数となり、膨大な処理時間が必要となる。

しかし、当該処理時間の大半は、前述したようにインキュベージ

ョン（恒温反応）のための時間であり、その間は、ピペットチップ P は空いている状態にある。そこで、その時間を利用して他の処理を行わせることによって処理時間を短縮させることができる。

- それには、前記形態例で述べたように、同じ過程を繰り返せば、
- 5 同じプログラムを用いることができ、プログラムの読出しを繰り返す必要がなく、また、ピペットチップの動作も最小限の動きに止めることができる。

従って、この形態例でも、前記項目を分類し、同じ項目毎、または近似した項目毎にまとめて処理を行う。

- 10 すると、複数の同一項目の同一過程について、複数のカートリッジ容器について処理を行い、当該処理が終了した後に、次の過程に移るようにすれば、ピペットチップは、各カートリッジ容器がインキュベーションを行っている間に、そのインキュベーションの時間内に処理することができる個数のカートリッジ容器について、同一
- 15 過程処理を行うことができ、効率的である。

- 本発明は、ある項目  $j$  の過程  $i$  のインキュベーション等のピペットチップの非処理時間  $I'_{ji}$ 、即ち、ピペットチップによる同一カートリッジ容器に対する次の処理を引き続いて行うことができないピペットチップの非処理状態を必要とする時間を有効に利用するも
- 20 のである。

- 今前記非処理時間  $I'_{ji}$  内にピペットチップが他に処理することができるカートリッジ容器の個数  $n'_{ji}$  は、ピペットチップ自体による分注等の処理の最大時間を  $P$ （前記インキュベーションの時間に比べれば非常に短い時間）とし、前記非処理時間  $I'_{ji}$  経過中に
- 25 前記同一のカートリッジ容器が移送されて再び分注位置に戻るまでの移送に必要とする合計時間  $R'_{ji}$  に次の関係式が成り立つように制御する。

即ち、式  $P \times n'_{ji} + R'_{ji} \leq I'_{ji}$  である。

従って、少なくとも、当該式から定められる  $n'_{ji}$  個の項目につ



いて並行して処理を行うことができる（自身の処理も含む）。その際、カートリッジ容器の移送は、前記回転ステージ 1 3 1 を順方向に回転することによって行えば、前記  $R'_{ij}$  の時間をより短縮することができる。

- 5     もし、各カートリッジ毎に別個に、一連の処理を連続して行う場合には、前記ピペットチップの非処理時間を利用することができず、各カートリッジ容器毎に  $\sum_{i,j} n'_{ij} \cdot I'_{ij}$ （ $i, j$  について和をとる）程度の膨大な時間が必要となる。

10    以上の点を考慮して、本形態例に係る処理パターン設定手段 1 4 8 は、次のようにして処理パターンを設定する。

まず、設定された項目について、予めメモリに格納されている各項目の内容を表すデータを読み出す。

次に、各項目の過程の中に含まれている洗浄過程の数を検出する。

- 15    洗浄過程の数で各項目を分類する。洗浄過程の数の相違は、各項目で行われる分注の回数の相違や処理時間の相違等の各項目の処理の手順を基本的に定めるものである。洗浄過程の数が同じ項目同士は、相互に処理が近似する。

20    洗浄過程の数で分けた各項目を、各項目毎に分類し、その各項目の個数を調べる。

次に、各項目のインキュベーションの過程（時間）を調べ、インキュベーションの時間で分類して処理パターンを設定する。

例えば、洗浄過程が 1 ステップの項目に A と D と E とがあり、洗浄過程が 2 ステップの項目に B と C とがあり、洗浄過程が 3 ステップの項目に F と G とがあるとするとする。

ここで、各ステップ内での項目の相違は、使用する試薬や標識薬の種類等の相違等に起因する。

さらに、各ステップに対して、項目毎に分類して、項目数を調べる。例えば、1 ステップでは、項目 A については、1 5 検体、項目

Dについては、11検体、項目Eについては、14検体とする。

また、前記各項目のインキュベーションの時間、即ち項目処理に要する時間で分類すると、例えば、項目Aが20分、項目Dが32分、項目Eが20分の処理時間であるとする、項目Aと項目Eは  
5 20分なので同じグループに分類し、項目Dは32分なので別のグループに分類する。

この処理時間の差は、同じ洗浄過程数であって、かつ、同じ標識薬等を使用する場合であってもインキュベーションを異ならせた処理を行う必要がある場合があるから生ずるものである。

10 その際、洗浄過程数が1の場合には、前記式から定められた $n'$ から、回転ステージ131が1回転する間に、カートリッジ容器5本/30分が可能とし、洗浄過程数が2の場合には、カートリッジ容器4本/30分を可能として、洗浄過程数が3の場合には、カートリッジ容器3本/30分とすれば効率的である場合について説  
15 明する。

その場合、前記処理パターン設定手段148は、洗浄過程数が1の場合には、前記項目Aについて、先ず、5本ずつ3回処理を行い、次に、Eについて5本ずつ二回処理を行い終了する。次に項目Dについて5本ずつ2回処理を行うように設定する。

20 すると、項目Eについては、4検体が残留し、項目Dについては、1検体が残留する。

同様にして、次に洗浄過程数が2の場合の処理を行い、さらに洗浄過程数が3の場合の処理を行うように設定する。

以上のバッチ処理が終了した後に、各洗浄過程で、残留した項目  
25 の処理、たとえば、洗浄工程1の場合には、項目Eの4検体と、項目Dの1検体と、について処理を行うように設定する。

このようにして、処理パターン設定手段148は、指定された項目について、最も効率的な処理パターンを設定して、当該処理パターンに従って、前記回転ステージ制御部144、ピペットチップ制

御部 1 4 3、PMT 制御部 1 4 6 及び恒温制御部 1 4 5 に制御を指示し、該装置 1 0 0 は、該指示に従って、分離、攪拌、洗浄の前記各作業を効率的に実行する。

## 5 産業上の利用可能性

このように構成された本発明の好適な適用分野としては、例えば、磁性体と磁性体を含まない液間に発生する反応或は液内に存在する物質、磁性体への物理的・化学的吸着等の対象となるものに有効であり、この物質としては、抗原、抗体、タンパク質、酵素、DNA、ベクター DNA、RNA、m-RNA またはプラスミド等の免疫学的物質や生物学的物質または分子学的物質、或は、その定性・定量に必要なアイソトープ、酵素、化学発光、蛍光発光、電気化学発光等に用いられる標識物質を対象とする検査法或は臨床検査装置に適用できる。そして具体的には、免疫検査、化学物質反応検査、DNA の抽出・回収・単離装置等にも適用できる。

例えば、本発明を免疫化学検査装置に適用した場合、検体容器を、複数の液収納部をもったカートリッジ容器に形成し、反応或は処理上必要な検体や試薬を予め各液収納部に分注しておき、磁石の磁力によってピペットチップの液通路の内側面に磁性体を吸着させたまま移送するように構成することが好ましい。この場合、分注される液は、上記のように予め液収納部に分注しておき、或は、一部でもよく、また、処理工程で段階的に分注してもよい。また、検体は、例えば、親検体容器から直接定量して分注することもできる。尚、カートリッジ容器の液収納部の数量は、単数でもよく、或は、複数列のマイクロプレート状に形成しても良い。このマイクロプレート状に形成された場合には、分注ユニットも液収納部列に対応させて配設することで、マルチチャンネル化でき、処理能力を大幅に向上させることができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 先端部と貯溜部とを結ぶ液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有し液の吸引又は吐出をするピペット部の該分離領域部に磁性体粒子を懸濁させた液を通過させる際に、液通路の外側面から前記分離領域部に磁場作用を及ぼし、液通路の内側面に磁性体粒子を吸着させることによって、液から磁性体粒子を分離可能とする過程を含むことを特徴とする分注機による磁性体粒子の制御方法。  
5
2. 前記ピペット部の分離領域部は、磁場の発生及び消滅自在に設けられた磁場源が磁場を発生させた際に、又は近接離間自在に設けた磁場源が液通路に近接した際に、磁場作用が及ぼされる液通路の内面に囲まれた領域であることを特徴とする請求の範囲 1 記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。  
10
3. 前記ピペット部の分離領域部は、磁性体粒子を分離するために必要な強磁力領域内に含まれるように設けられていることを特徴とする請求の範囲 1 または 2 のいずれか記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。  
15
4. 前記磁場源は、前記液通路の軸心に対して近接離間することを特徴とする請求の範囲 2 記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。  
20
5. ピペット部の前記分離領域部に磁性体粒子の分離を目的として磁場作用が及ぼされている時にピペット部内に吸引され吐出される液の吸引・吐出速度は、分離目的に十分な効果が得られる程度の遅い速度に設定されていることを特徴とする請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。  
25
6. 一定量の検体を一定量の磁性体粒子懸濁液とを混合させた状態で全量吸引し吐出する過程において磁性体粒子を捕集するように構成されていることを特徴とする請求の範囲 1 乃至 5 のい

ずれかに記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。

7. 液を全量吸引した場合に、吸引された液の下面を前記分離領域部の下端域以上の位置に上昇させるように駆動制御することを特徴とする請求の範囲 1 乃至 6 のいずれかに記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 5
8. 請求の範囲 1 乃至 7 のいずれかに記載された方法により捕集された磁性体粒子を、ピペット部の液通路内面に吸着させたまま、これを他の位置へと移送し、該位置で、該位置に用意された液との反応や攪拌、洗浄等の目的物質に対する必要な処理作業を行なうように構成したことを特徴とする分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 10
9. 反応、攪拌又は洗浄作業時における液の吸引又は吐出速度は、その目的作業の効果を生じる速度であって、前記磁性体粒子の分離作業時の液の吸引・吐出速度よりも高速であることを特徴とする請求の範囲 8 に記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 15
10. 請求の範囲 8 または 9 に記載された方法において、液を高速で吸引し吐出する場合には、空気の混入による泡の発生を防止するため、ピペット部の下端部を必ず試薬や洗浄液中に浸漬させた状態で行なうことを特徴とする分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 20
11. ピペット部は、分注ユニットに設けられた 1 又は 2 以上のノズルにそれぞれ着脱自在に装着されたピペットチップであり、2 以上のノズルに各ピペットチップを装着した場合には、請求の範囲 1 乃至 10 のいずれかに記載の方法を同時に行なうことが可能なことを特徴とする請求の範囲 1 乃至 10 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 25
12. 検体等の目的物質及び磁性体粒子等の物質に関する種類、数量若しくは収容位置等の物質条件、インキュベーションの時

間若しくは温度等の反応条件、又は、分注機による吸引・吐出の有無、位置、時間、順序、回数、速度若しくは磁場による吸着の有無等の動作条件を含む指示情報を入力し（S 1 0 0）、  
5 入力された前記指示情報又は登録された情報に基づいて、処理実行に必要な指示内容を解析し（S 1 0 1）、解析された指示内容に基づいて、分注機又は容器移送装置が従うべき処理パターンを決定し（S 1 0 2）、前記分注機又は容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行う（S 1 0 3）ことを特徴とする請求の範囲 1 乃至 1 1 のい  
10 ずれかに記載の分注機による磁性体粒子の制御方法。

1 3. 先端部、貯溜部、当該先端部及び貯溜部を結ぶ液通路、並びに当該液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有するピペット部と、当該ピペット部内を負圧または加圧して前記ピ  
15 ペット部内に磁性体を懸濁した液を吸引し或は吐出させる分注ユニットと、磁場源と、前記分離領域部に対し、液通路の外側面から磁場作用を及ぼしまたは除くために磁場源の駆動を行う磁場源駆動装置と、前記分注ユニット及び前記磁場源駆動装置に対する制御を行う制御装置と、を有することを特徴とする分  
20 注機による磁性体粒子の制御装置。

20 1 4. 先端部、貯溜部、当該先端部及び貯溜部を結ぶ液通路、並びに当該液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有するピペット部と、当該ピペット部内を負圧または加圧して前記ピ  
25 ペット部内に磁性体粒子を懸濁した液を吸引し或は吐出させる分注ユニットと、磁場源と、前記分離領域部に対し、ピペット部の外側面から磁場作用を及ぼしまたは除くために磁場源の駆動を行う磁場源駆動装置と、容器を目的の位置に移送する容器移送装置と、前記分注ユニット、前記磁場源駆動装置及び容器移送装置に対する制御を行う制御装置と、を有する分注機による磁性体粒子の制御装置。

- 1 5. 前記ピペット部は、前記貯溜部の開口に前記分注ユニットに設けられたノズルを着脱自在に嵌着することによって、ノズルに装着されるピペットチップであり、
- 5 前記制御装置は、前記ノズルと前記ピペットチップとの着脱の制御をも行うことを特徴とする請求の範囲 1 3 または 1 4 のいずれか記載の分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 1 6. 前記磁場源は、前記ピペット部の液通路外側面に対して近接離間自在または磁場の発生及び消滅自在に設けられ、磁場源駆動装置は、磁場源の前記液通路への近接離間の駆動または磁場源自体の磁場の発生及び消滅の駆動を行うことを特徴とする
- 10 請求の範囲 1 3 乃至 1 5 のいずれか記載の分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 1 7. 先細りの先端部、太めの貯溜部、当該先端部及び貯溜部を結ぶ細めの液通路、並びに液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有するピペットチップと、前記貯溜部の開口にノズルを着脱自在に嵌着して前記ピペットチップ内を負圧または加圧して前記ピペットチップに液を吸引し或は吐出させる分注ユニットと、前記液通路の外側面に対して近接離間自在に設けた磁場源と、該磁場源を前記液通路に近接離間させる磁石駆動装置と、前記分注ユニットの動作や移動および前記ノズルと前記
- 15 ピペットチップとの着脱並びに前記磁石駆動装置の前記ピペットチップへの前記磁場源の近接離間を制御する制御装置と、を有する分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 20 1 8. 磁性体粒子懸濁液や目的物質の定量や定性、抽出等に必要な試薬や洗浄液等を、ピペット部の移動軌跡に沿って予め所要量ずつ用意しておき、この軌跡に沿ってピペット部を移動させて各液を吸引・吐出するように構成したことを特徴とする請求の範囲 1 3 乃至 1 7 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 25

- 1 9. 磁性体粒子懸濁液や目的物質の定量や定性、抽出等に必要な試薬や洗浄液等を予め所要量ずつ容器の液収容部に用意しておき、前記制御装置は、該容器自体または容器の各液収容部をピペット部の昇降位置まで移動させるように制御することを特徴とする請求の範囲 1 3 乃至 1 8 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 5
- 2 0. ピペットチップを分注ユニットに設けられた複数のノズルにそれぞれ着脱自在に装着し、これら各ピペットチップが所定の分離、攪拌、洗浄作業を同時に行なうことを特徴とする請求の範囲 1 3 乃至 1 9 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 10
- 2 1. 検体等の目的物質及び磁性体粒子等の物質に関する種類、数量若しくは収容場所等の物質条件、インキュベーションの時間若しくは温度等の反応条件、又は、分注機による吸引・吐出の有無、位置、時間、順序、回数、速度若しくは磁場源による吸着の有無等の動作条件を含む指示情報を入力する指示情報入力手段（2 0 0）と、入力された前記指示情報に基づいて、処理実行に必要な指示内容を解析する指示内容解析手段（2 0 1）と、解析された指示内容に基づいて、分注機又は容器移送装置が従うべき処理パターンを決定する処理パターン決定手段（2 0 2）と、前記分注機又は前記容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行う処理パターン実行指示手段（2 0 3）とを有することを特徴とする請求項 1 3 乃至 2 0 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 15
- 20
- 25
- 2 2. 着底モードとして、容器の底にピペット部の先端部が当たり最下端を認識した上で、該先端部が容器に触れない高さまで上昇し、前記容器の底と前記先端部を至近距離に位置させて吸引又は吐出を行うことを特徴とする請求の範囲 1 3 乃至 2 1 の



いずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。

- 2 3. 複数本のピペットチップを着脱自在に装着可能な複数本の  
ノズルをもつ分注ユニットを備え、前記ノズルのうちの一つに  
のみ液面を感知する液面センサを組み付けたことを特徴とする  
5 請求の範囲 1 3 乃至 2 2 のいずれかに記載された分注機による  
磁性体粒子の制御装置。
- 2 4. 前記磁場源駆動装置は、磁石と挟持体とを互いに近接離間  
する方向へ移動可能に構成されていることを特徴とする請求の  
範囲 1 3 乃至請求の範囲 2 3 のいずれかに記載された分注機に  
10 による磁性体粒子の制御装置。
- 2 5. 容器の設置側または試薬のボトル側に保冷库等の恒温装置  
を配設したものであることを特徴とする請求の範囲 1 3 乃至請  
求の範囲 2 4 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子  
の制御装置。
- 15 2 6. 遮蔽構造を有する測定部を備え、該測定部に光学、電磁波  
、電子線等の放射線の測定装置を配設したものであることを特  
徴とする請求の範囲 1 3 乃至請求の範囲 2 5 のいずれかに記載  
された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 2 7. 前記測定部に測定時に必要となるトリガー試薬等の試薬を  
20 分注する分注ノズルを配設したものであることを特徴とする請  
求の範囲 2 6 に記載された分注機による磁性体粒子の制御装置  
。
- 2 8. 所定検体について、分離、反応、攪拌、洗浄等の各過程で  
使用された前記ピペットチップを各検体毎に再装着可能に保管  
25 する再装着可能保管部を有するものであることを特徴とする請  
求の範囲 1 3 乃至 2 7 のいずれかに記載された分注機による磁  
性体粒子の制御装置。
- 2 9. 予め試薬を分注した容器の開口を薄膜で覆ったものを用い  
たものであることを特徴とする請求の範囲 1 3 乃至 2 8 のいず

れかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。

30. 試薬の必要量又は種類等について予め設定された情報に基づいて、試薬を分注するように準備した後、本来の処理実行するように制御するものであることを特徴とする請求の範囲12乃至29のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 5

[1996年10月28日(28.10.96)国際事務局受理:出願当初の請求の範囲1-30は新しい請求の範囲1-36に置き換えられた。(9頁)]

### 請 求 の 範 囲

1. 先端部と貯溜部とを結ぶ液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有し液の吸引又は吐出をするピペット部の該分離領域部に磁性体粒子を懸濁させた液を通過させる際に、液通路の外側面から前記分離領域部に磁場作用を及ぼし、液通路の内側面に磁性体粒子を吸着させることによって、液から磁性体粒子を分離可能とする過程を含む制御方法であって、検体等の目的物質及び磁性体粒子等の物質に関する種類、数量若しくは収容位置等の物質条件、反応数、インキュベーションの時間若しくは温度等の反応条件、又は、分注機による吸引・吐出の有無、位置、時間、順序、回数、速度若しくは磁場による吸着の有無等の動作条件を含む指示情報を入力し(S100)、入力された前記指示情報又は登録された情報に基づいて、処理実行に必要な指示内容を解析し(S101)、解析された指示内容に基づいて、分注機又は容器移送装置が従うべき処理パターンを決定し(S102)、前記分注機又は容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行う(S103)ことを特徴とする分注機による磁性体粒子の制御方法。
2. ピペット部の前記分離領域部に磁性体粒子の分離を目的として磁場作用が及ぼされている時にピペット部内に吸引され吐出される液の吸引・吐出速度は、分離目的に十分な効果が得られる程度の遅い速度に設定されることを特徴とする請求の範囲1に記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
3. 一定量の検体を一定量の磁性体粒子懸濁液とを混合させた状態で全量吸引し吐出する過程において磁性体粒子を捕集するように制御することを特徴とする請求の範囲1又は2に記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
4. 液を全量吸引した場合に、吸引された液の下面を前記分離領

域部の下端域以上の位置に上昇させるように駆動制御することを特徴とする請求の範囲 1 乃至 3 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。

5. 液を高速で吸引し吐出する場合には、空気の混入による泡の発生を防止するため、ピペット部の下端部を必ず試薬や洗浄液中に浸漬させた状態で行なうように制御することを特徴とする請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
6. 攪拌・洗浄の際、容器から吸引する液の割合の設定を可能とすることを特徴とする請求の範囲 1 乃至 5 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
7. 攪拌・洗浄の際、液が極めて微量の場合には、エアの吸引を指示することを特徴とする請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
8. ピペット部は、分注ユニットに設けられた 1 又は 2 以上のノズルにそれぞれ着脱自在に装着されたピペットチップであり、2 以上のノズルに各ピペットチップを装着した場合には、請求の範囲 1 乃至 7 のいずれかに記載の方法を同時に行なうように制御することを特徴とする請求の範囲 1 乃至 7 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
9. 過程 (S 1 0 1) の前記指示内容の解析は、入力された内容から検体数・検体分割数を判定し、前記物質条件、反応条件若しくは動作条件等を判定し、又は必要な試薬等の必要量を所定容器に分注する準備処理を処理実行前若しくは処理中の合間に行う前処理若しくは中処理の指示を判定することによって行うことを特徴とする請求の範囲 1 乃至 8 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
10. 過程 (S 1 0 2) の前記処理パターンの決定は、指定された項目に対して、各項目に含まれる反応数、指定された検体数

、検体分割数、各項目の合計処理時間、各項目に含まれる各過程の処理時間又はカートリッジ容器位置に基づいて行うことを特徴とする請求の範囲 1 乃至 9 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。

- 5 1 1. 検体数又は検体分割数が複数の場合には、1 又は 2 以上の反応数からなる処理の開始から終了までのインキュベーションを除く合計実働時間  $T$ 、又は、インキュベーションの時間  $t$  を入力、測定若しくは登録し、最小のインキュベーション時間  $t_{min}$  を前記合計実働時間  $T$  以上とし、インキュベーション時間  $t$  は、最小インキュベーション時間  $t_{min}$  の整数倍 ( $n$ ) となるように、指示情報を入力し又は処理パターンを決定することを特徴とする請求の範囲 1 乃至 10 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 10 1 2. 検体数又は検体分割数が複数の場合には、1 又は 2 以上の反応数からなる処理の開始から終了までの合計実働時間のうち 1 又は 2 以上のインキュベーションで区切られた各実働時間を入力、測定若しくは登録し、前記中処理の指示を受ける場合には、各反応過程で必要とする中処理のための処理時間を、前記各実働時間よりやや短く設定するように指示情報を入力し又は
- 15 処理パターンを決定することを特徴とする請求の範囲 1 1 に記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 20 1 3. 過程 (S 1 0 3) の前記処理実行の指示は、検体を吸入して、必要な攪拌を伴い指定された容器に吐出する指示と、前記分注機に設けられた磁石をピペットチップに近接させて前記液に懸濁している目的物質と結合した磁性体粒子をピペットの内側に吸着させる指示と、ピペットチップに対し高速な吸引・吐出を行うことによる攪拌の指示と、容器内の液を吸引・吐出する指示とからなることを特徴とする請求の範囲 1 乃至 1 2 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御方法。
- 25

- 1 4. 先端部、貯溜部、当該先端部及び貯溜部を結ぶ液通路、並びに当該液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有するピペット部と、当該ピペット部内を負圧または加圧して前記ピペット部内に磁性体を懸濁した液を吸引し或は吐出させる分注ユニットと、磁場源と、前記分離領域部に対し、液通路の外側面から磁場作用を及ぼしまたは除くために磁場源の駆動を行う磁場源駆動装置と、前記分注ユニット及び前記磁場源駆動装置に対する制御を行う制御手段と、を有し、

5 当該制御手段は、検体等の目的物質及び磁性体粒子等の物質  
10 に関する種類、数量若しくは収容場所等の物質条件、反応数、インキュベーションの時間若しくは温度等の反応条件、又は、分注機による吸引・吐出の有無、位置、時間、順序、回数、速度若しくは磁場源による吸着の有無等の動作条件を含む指示情報を入力する指示情報入力手段（200）と、入力された前記指示情報に基づいて、処理実行に必要な指示内容を解析する指示内容解析手段（201）と、解析された指示内容に基づいて、  
15 分注機が従うべき処理パターンを決定する処理パターン決定手段（202）と、前記分注機に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行う処理パターン実行指示手段（203）とを有することを特徴とする分注機による磁性体粒子の制御装置。

- 20 1 5. 前記制御装置は、さらに容器を目的の位置に移送する容器移送装置を有し、前記制御手段は、分注ユニット、前記磁場源駆動装置及び容器移送装置に対する制御を行うものであり、  
25 前記処理パターン決定手段は、分注機又は容器移送装置が従うべき処理パターンを決定し、前記処理パターン実行指示手段は、前記分注機又は容器移送装置に対し、決定された当該処理パターンに基づいて処理実行の指示を行うことを特徴とする請求の範囲14に記載された分注機による磁性体粒子の制御装置

- 1 6. 前記制御装置は、実行指示の結果得られた処理結果を解析する解析手段を有することを特徴とする請求の範囲 1 4 又は 1 5 に記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 5 1 7. 前記ピペット部は、前記貯溜部の開口に前記分注ユニットに設けられたノズルを着脱自在に嵌着することによって、ノズルに装着されるピペットチップであり、
- 10 前記制御手段は、前記ノズルと前記ピペットチップとの着脱の制御をも行うことを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 1 6 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 1 8. 磁性体粒子懸濁液や目的物質の定量や定性、抽出等に必要な試薬や洗浄液等を、ピペット部の移動軌跡に沿って予め所要量ずつ用意しておき、この軌跡に沿ってピペット部を移動させて各液を吸引・吐出するように構成したことを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 1 7 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 15 1 9. 磁性体粒子懸濁液や目的物質の定量や定性、抽出等に必要な試薬や洗浄液等を予め所要量ずつ容器の液収容部に用意しておき、前記制御手段は、該容器自体または容器の各液収容部を
- 20 ピペット部の昇降位置まで移動させるように制御することを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 1 8 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 2 0. 前記制御手段は、ピペットチップを分注ユニットに設けられた複数のノズルにそれぞれ着脱自在に装着し、これら各ピ
- 25 ヱットチップが所定の分離、攪拌、洗浄作業を同時に行なうように制御することを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 1 9 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 2 1. 前記制御手段は、着底モードとして、容器の底にピペット部の先端部が当たり最下端を認識した上で、該先端部が容器に

触れない高さまで上昇し、前記容器の底と前記先端部を至近距離に位置させて吸引又は吐出を行うように制御することを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 0 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。

- 5    2 2.    複数本のピペットチップを着脱自在に装着可能な複数本のノズルをもつ分注ユニットを備え、前記ノズルのうちの一つにのみ液面を感知する液面センサを組み付けたことを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 1 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 10   2 3.    前記磁場源駆動装置は、磁石と挟持体とを互いに近接離間する方向へ移動可能に構成されていることを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 2 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 15   2 4.    容器の設置側または試薬のボトル側に保冷库等の恒温装置を配設したものであることを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 3 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 20   2 5.    遮蔽構造を有する測定部を備え、該測定部に光学、電磁波、電子線等の放射線の測定装置を配設したものであることを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 4 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 25   2 6.    前記測定部に測定時に必要となるトリガー試薬等の試薬を分注する分注ノズルを配設したものであることを特徴とする請求の範囲 2 5 に記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
27.    所定検体について、分離、反応、攪拌、洗浄等の各過程で使用された前記ピペットチップを各検体毎に再装着可能に保管する再装着可能保管部を有するものであることを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 6 のいずれかに記載された分注機による磁



性体粒子の制御装置。

- 2 8. 予め試薬を分注した容器の開口を薄膜で覆ったものを用いたものであることを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 7 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 5 2 9. 試薬の必要量又は種類等について予め設定された情報に基づいて、試薬を分注するように準備した後、本来の処理実行するように制御するものであることを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 8 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 10 3 0. 前記処理パターン決定手段は、指定された項目に対して、各項目に含まれる反応数、指定された検体数、検体分割数、各項目の合計処理時間、各項目に含まれる各過程の処理時間又はカートリッジ容器位置等に基づいて、処理パターンを決定することを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 2 9 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 15 3 1. 前記処理パターン決定手段は、自動入力部から入力された内容を解析する指示内容解析部と、解析された指示内容に基づいて、分注機又は容器移送装置が従うべき処理パターンを決定する処理パターン決定部とを有することを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 3 0 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 20 3 2. 前記指示内容解析部は、入力された内容から検体数・検体分割数を判定する検体数・検体分割数判定部と、前記物質条件、反応条件又は動作条件等を判定する処理内容・反応数判定部と、前記自動入力部から指示された、必要な試薬等の必要量を所定容器に分注する準備処理を処理実行前若しくは処理中の合間に行う前処理又は中処理の指示の判定を行う前処理・中処理指示判定部とを有することを特徴とする請求の範囲 3 0 に記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 25

- 3 3. 前記処理パターン実行指示手段は、検体を吸入して、指定された容器に、必要な攪拌を伴う吐出の指示を分注機に対して行う手段と、前記分注機に設けられた磁石をピペットチップに近接させて前記液に懸濁している目的物質と結合した磁性体粒子をピペットの内側に吸着させる指示を行う手段と、ピペットチップに対し高速な吸引・吐出を行うことによって攪拌を指示する手段と、容器内の液を吸引・吐出する手段とを有することを特徴とする請求の範囲 3 0 に記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 5
- 10 3 4. 前記処理パターン決定手段は、検体数又は検体分割数が複数の場合には、1 又は 2 以上の反応数からなる処理の開始から終了までのインキュベーションを除く合計実働時間  $T$ 、又は、インキュベーションの時間  $t$  を入力、測定若しくは登録し、最小のインキュベーション時間  $t_{min}$  を前記合計実働時間  $T$  以上とし、インキュベーション時間  $t$  は、最小インキュベーション時間  $t_{min}$  の整数倍 ( $n$ ) となるように、処理パターンを決定することを特徴とする請求の範囲 1 4 乃至 3 3 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 15
- 3 5. 前記処理パターン決定手段は、検体数又は検体分割数が複数の場合には、処理の開始から終了までの合計実働時間のうち 1 又は 2 以上のインキュベーションで区切られた各実働時間を入力、測定若しくは登録し、前記中処理の指示を受ける場合には、各反応過程で必要とする中処理のための処理時間を、前記各実働時間よりやや短く設定するように処理パターンを決定したことを特徴とする請求の範囲 3 4 のいずれかに記載された分注機による磁性体粒子の制御装置。
- 20
- 25
- 3 6. 先細りの先端部、太めの貯溜部、当該先端部及び貯溜部を結ぶ細めの液通路、並びに液通路内に磁場作用が及ぼされる分離領域部を有するピペットチップと、前記貯溜部の開口にノズ

- 5      ルを着脱自在に嵌着して前記ピペットチップ内を負圧または加圧して前記ピペットチップに液を吸引し或は吐出させる分注ユニットと、前記液通路の外側面に対して近接離間自在に設けた磁場源と、該磁場源を前記液通路に近接離間させる磁石駆動装置と、前記分注ユニットの動作や移動および前記ノズルと前記ピペットチップとの着脱並びに前記磁石駆動装置の前記ピペットチップへの前記磁場源の近接離間を制御する制御装置と、を有する分注機による磁性体粒子の制御装置。

## 条約 19 条に基づく説明書

## ① 文献 1 (特開平 8-52378 号、ベーリング)

5      ピペットの貯溜部に相当する部分に磁場を及ぼす点で、貯溜部と先端部との間の領域に及ぼす本願発明と異なる。又、本願の補正後の請求の範囲 1 に示すような物質条件、反応条件又は動作条件を含む指示情報を入力し、指示内容を解析し処理パターンを決定し、処理実行を指示する点の開示はない。

## ② 文献 2 (特開昭 63-70169 号、東芝)

10      自動分析装置のプロープの洗浄方式である。磁性粒子を扱う点の記載はない。第 2 頁左上欄第 4～9 行には、洗浄水を乱流領域の速度で吐出すると、プロープ内を流れる洗浄水に渦流等が生じ、良く洗浄される。又、吐出時間が短縮される旨の記載がある。

15      しかし、本願の補正後の請求の範囲 2 では、攪拌、洗浄、分離の速度が各々異なり、分離時の速度が攪拌洗浄時の速度よりも高速である旨を開示するものであって、単に洗浄時の流速を変え得るものとは構成上異なる。又、これを入力指示する点の開示もなく、この相違によって攪拌、洗浄分離を容易に効率良く行うことができる。

## ③ 文献 3 (特開平 3-175361 号、ニッテク)

20      文献 3 では磁場を各反応容器に及ぼすのに対し、本願発明ではピペットに及ぼすので懸濁液の全体に漏れなく磁場の影響を与えることができる。また、文献 3 では洗浄は反応容器のみ行われ、ピペットは分注する液種類個必要となる。一方、本願発明では 1 本の分注機で分注・攪拌・洗浄等を兼用可能であり、装置を縮小  
25      化できる。

文献 3 では、予め IC カードに選択可能な複数の分析項目及びそれに対応する機構の駆動制御手段が書き込まれ、操作者が IC カードをセットして分析項目を表示させ、検体について分析を希望する 1 又は複数の分析項目を選択する旨の記載はある。しかし

、操作者がICカードの内容をどのように設定し、変更するかの開示はない。一方、本願発明は、処理量等の物質条件、反応数等の反応条件、動作条件を操作者が自由に入力することによって、処理内容自体、即ち分析項目自体の内容を設定する点に特徴をもつものであり、どのように設定するかは問わずに設定後の複数の分析項目の中から選択する点に特徴をもつ文献3とは発明の構成及び目的は異なる。

この構成上の相違から、本願発明は、通常分析技術者にはなじみのない機構的な条件ではなく物質条件等の分析内容に直接関わる事項の入力により、きめ細かく最適なパターンを容易に柔軟に設定して種々の処理を可能とし、高度の効率性、汎用性及び柔軟性を得ることができるという文献3にはない格別な効果を奏する。また、たとえ、文献3の制御の対象の装置を文献4のピペット装置に代えることによって文献3と文献4とを寄せ集めても、両者に物質条件等の入力が可能な点の開示はないのであるから本願発明を実現することはできない。

④ 文献4（特開平8-62224、PSSC）

文献4には、特定の種類の処理を行うことについての記述はあるが、処理の自動化、処理内容の設定方法や、複数の処理を効率良く行う方法の開示はなく構成上異なる。この相違によって、本願発明では、種々の処理を自動的に効率良く行うことができるという、文献4にはない格別な効果を奏する。

⑤ 文献5（特開昭61-68563号、林工業）

分注機における全自動チップ供給嵌着装置であるが、磁性体粒子や磁場をかける点についての開示はなく、また、その設定、制御についての開示はない。

⑥ 文献6（特開昭62-100662号、コントロール…）

カバーによって閉ざされた容器から液体の一部分を抽出する装置であり、またピペット装置に応用する点の開示がある。しかし

、これを磁性体粒子を制御する装置に適用される点等の開示はない。

⑦ 文献 7 (特開平 5 - 9 9 9 3 6 号、アロカ)

高粘性液体の希釈方法であって、その第 5 頁第 8 欄 3 4 行～ 3  
5 7 行に、「ノズル 3 6 が上方から下降して、その先端が希釈液 9  
6 内にいれられる。なお、図において L 5 としては、例えば 2 m  
m 程度が好適である。」旨の記載がある。

しかし、本願の新請求の範囲 2.1 のように、容器の底にピペッ  
ト部の先端部が当たり最下端を認識した上で、該先端部が容器に  
10 触れない高さまで上昇しの点の記載はなく、さらに、それらの設  
定を入力指示する点の記載はない。

⑧ 文献 8 (特開平 5 - 2 8 1 2 3 6 号、東亜医用電子)

第 3 頁第 4 欄第 2 9 行～第 3 6 行には、「試薬恒温部 4 4 の裏  
面には、クーラー (図示せず) が設けられ、試薬類を約 1 5 ° C  
15 に保つ。試薬恒温部 4 4 の上面には凹部 4 6, 4 8, 5 0 が複数  
設けられ、各凹部に緩衝液容器 5 2、ラテックスが試薬容器 5 4  
、希釈液容器 5 6 が置かれる。反応恒温部 5 8 の上に反応プレー  
トが乗せられ、裏面に取り付けられたヒータ (図示せず) により  
、検体、試薬類の混合液である反応液を約 4 5 ° C に保つ。」旨  
20 の記載がある。しかし、磁性体粒子を制御する装置に用いる点の  
開示や、制御手段によって、制御され、かつその温度の設定を入  
力指示する点の開示はない。

以上

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01333

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> G01N35/02, G01N33/553, G01N1/00, B03C1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> G01N35/02, G01N33/553, G01N1/00, B03C1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1996

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1995

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-62224, A (Precision System Science Co., Ltd.), March 8, 1996 (08. 03. 96), All pages (Family: none)	1-8, 10, 11, 13, 14, 16, 18-20, 24, 26-28, 30
Y		9, 12, 15, 17, 21, 22, 25, 29
Y	JP, 63-70169, A (Toshiba Corp.), March 30, 1988 (30. 03. 88), Page 2, upper left column, lines 4 to 9 (Family: none)	9
Y	JP, 3-175361, A (Nittec Co., Ltd.), July 20, 1991 (30. 07. 91), Page 4, lower right column, lines 3 to 13 (Family: none)	12, 21
Y	JP, 61-68563, A (Hayashi Kogyo K.K.), April 8, 1986 (08. 04. 86),	15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 13, 1996 (13. 08. 96)

Date of mailing of the international search report

August 27, 1996 (27. 08. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01333

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	All pages (Family: none)	
Y	JP, 8-52378, A (Boehringer Mannheim GmbH.), February 27, 1996 (27. 02. 96), Fig. 1 (Family: none)	17
Y	JP, 5-99936, A (Aroka K.K.), April 23, 1993 (23. 04. 93), Page 5, column 8, lines 34 to 37 (Family: none)	22
Y	JP, 5-281236, A (Toa Medical Electronics Co., Ltd.), October 29, 1993 (29. 10. 93), Page 3, column 4, lines 29 to 36 (Family: none)	25
Y	JP, 62-100662, A (Kontron-Holding AG.), May 11, 1987 (11. 05. 87), Page 1, lower right column, lines 5 to 11 (Family: none)	29



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> G01N35/02, G01N33/553, G01N1/00, B03C1/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> G01N35/02, G01N33/553, G01N1/00, B03C1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-1995年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 8-62224, A (プレジジョン・システム・サイエンス株式会社), 8. 3月. 1996 (08. 03. 96), 全頁 (ファミリーなし)	1-8, 10, 11, 13, 14, 16, 18-20, 24, 26-28, 30
Y		9, 12, 15, 17, 21, 22, 25, 29
Y	J P, 63-70169, A (株式会社東芝), 30. 3月. 1988 (30. 03. 88), 第2頁左上欄第4-9行 (ファミリーなし)	9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 96

国際調査報告の発送日

27.08.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

門田 宏

2 J

9 2 2 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 3-175361, A (株式会社ニツテク), 30. 7月. 1991 (30. 07. 91), 第4頁右下欄第3-13行 (ファミリーなし)	12, 21
Y	J P, 61-68563, A (林工業株式会社), 8. 4月. 1986 (08. 04. 86), 全頁 (ファミリーなし)	15
Y	J P, 8-52378, A (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ ベシュレンクテル・ハフツング), 27. 2月. 1996 (27. 02. 96), 第1図 (ファミリーなし)	17
Y	J P, 5-99936, A (アロカ株式会社), 23. 4月. 1993 (23. 04. 93), 第5頁第8欄第34-37行 (ファミリーなし)	22
Y	J P, 5-281236, A (東亜医用電子株式会社), 29. 10月. 1993 (29. 10. 93), 第3頁第4欄第29-36行 (ファミリーなし)	25
Y	J P, 62-100662, A (コントロン ホールディング アクチエンゲゼルシ ヤフト), 11. 5月. 1987 (11. 05. 87), 第1頁右下欄第5-11行 (ファミリーなし)	29

1 … 容器

1 A, 1 B, 1 C, 1 D, 1 E, 1 F, 1 G, 1 H … 液収納部

2 … 磁性体粒子

3 … 反応不溶磁性体液

5 … 洗浄液

6 … 標識液

7 … 基質液

1 0 … 先端部

1 1 … 液通路

1 1 a … 分離領域部

1 2 … 貯溜部

2 9 … 分注ユニット

3 4 … 制御装置

4 8 … 処理パターン設定手段

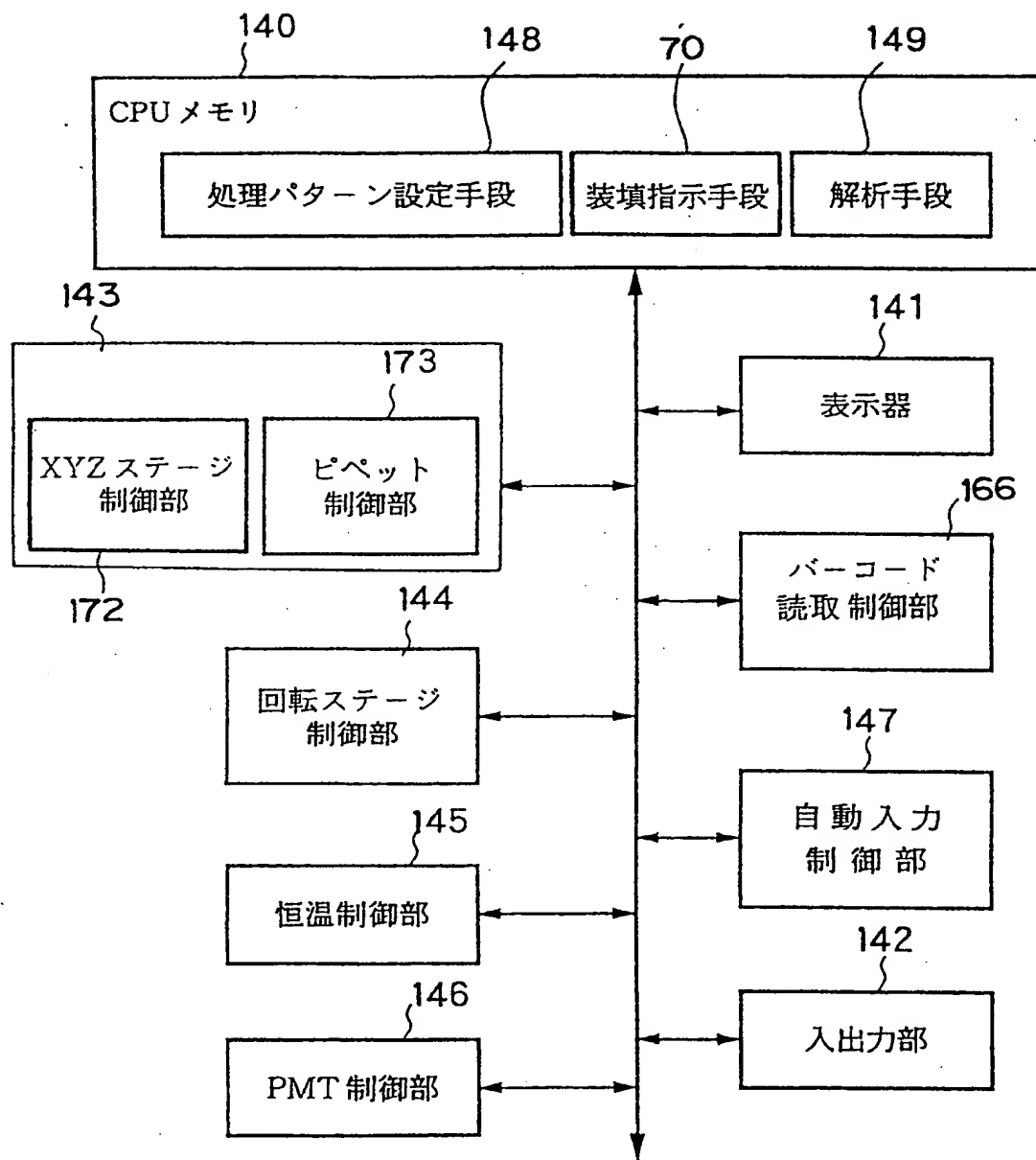
P … ピペットチップ (ピペット部)

M … 磁石 (磁場源)

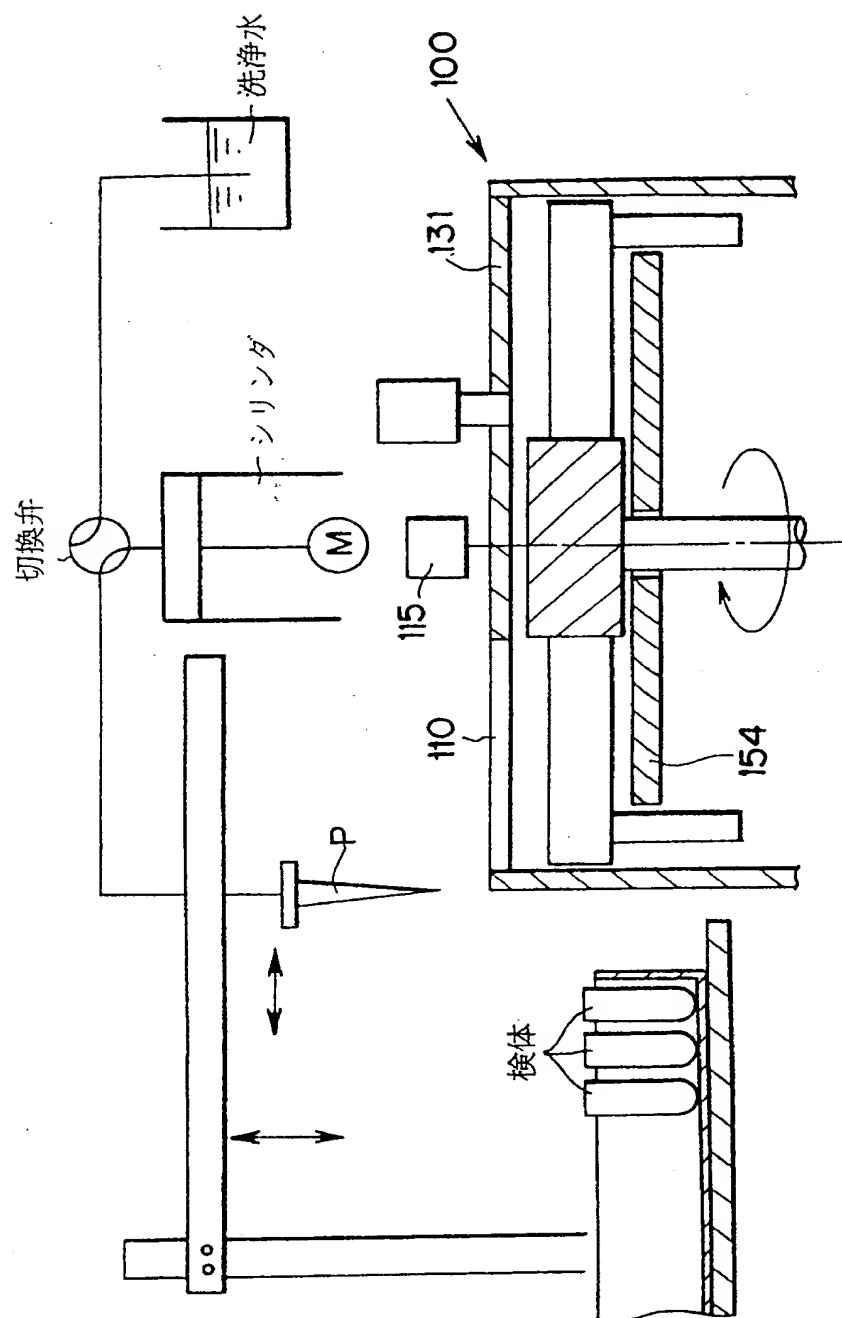
N … ノズル

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

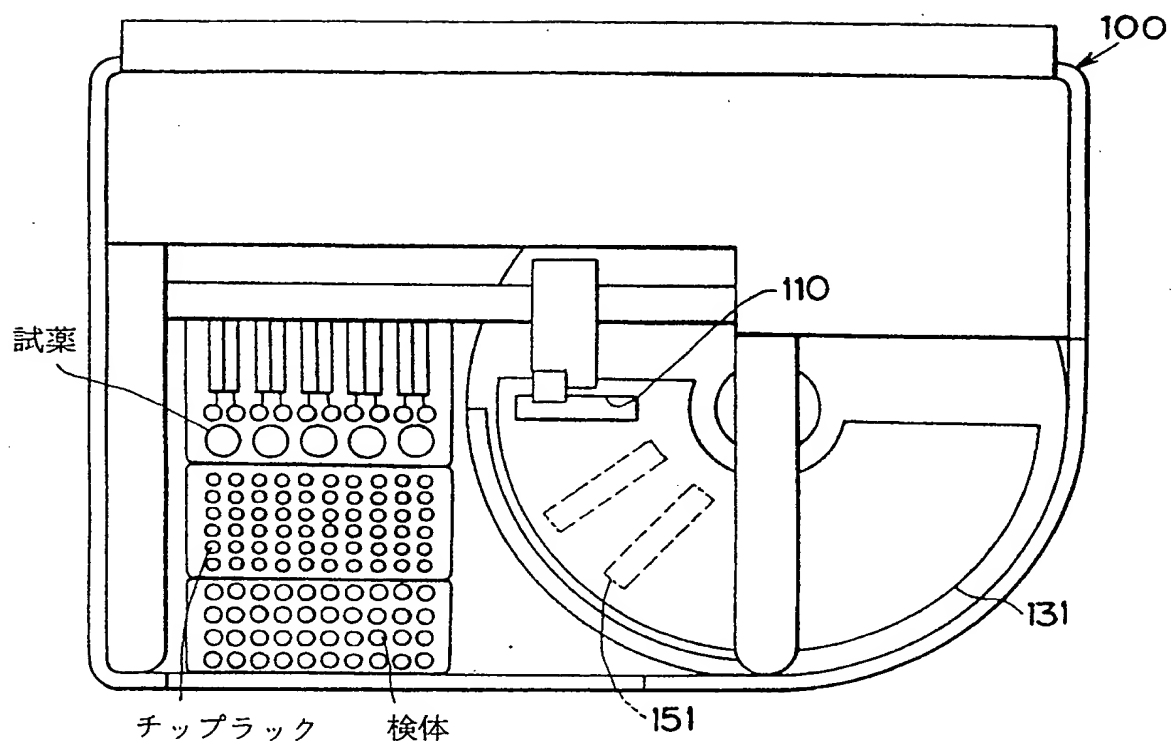
## 第22図



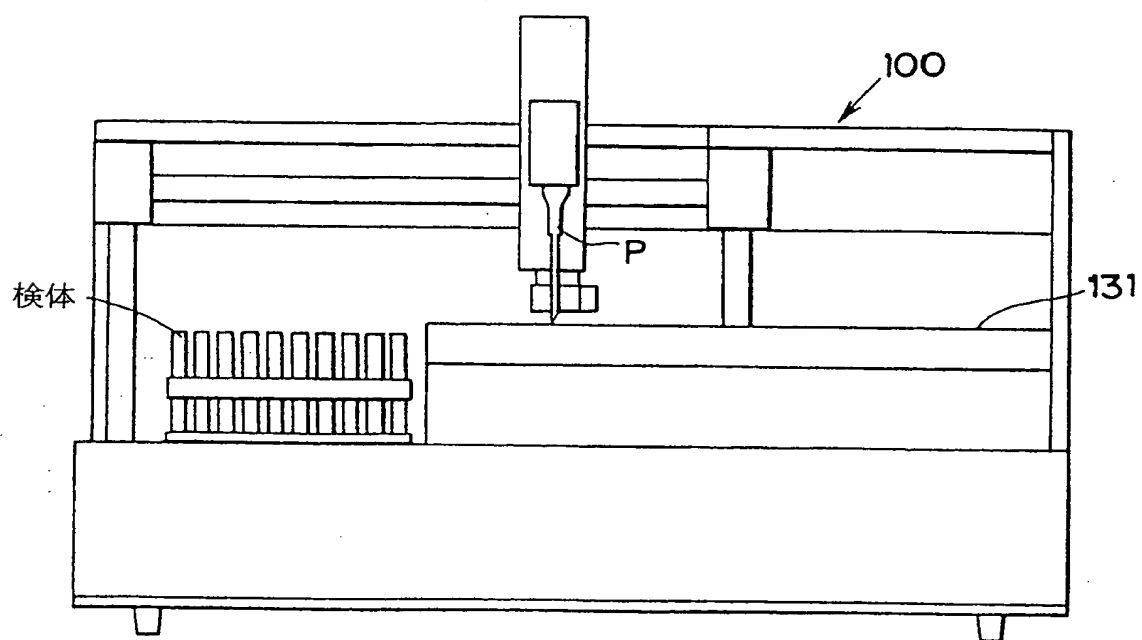
第21図



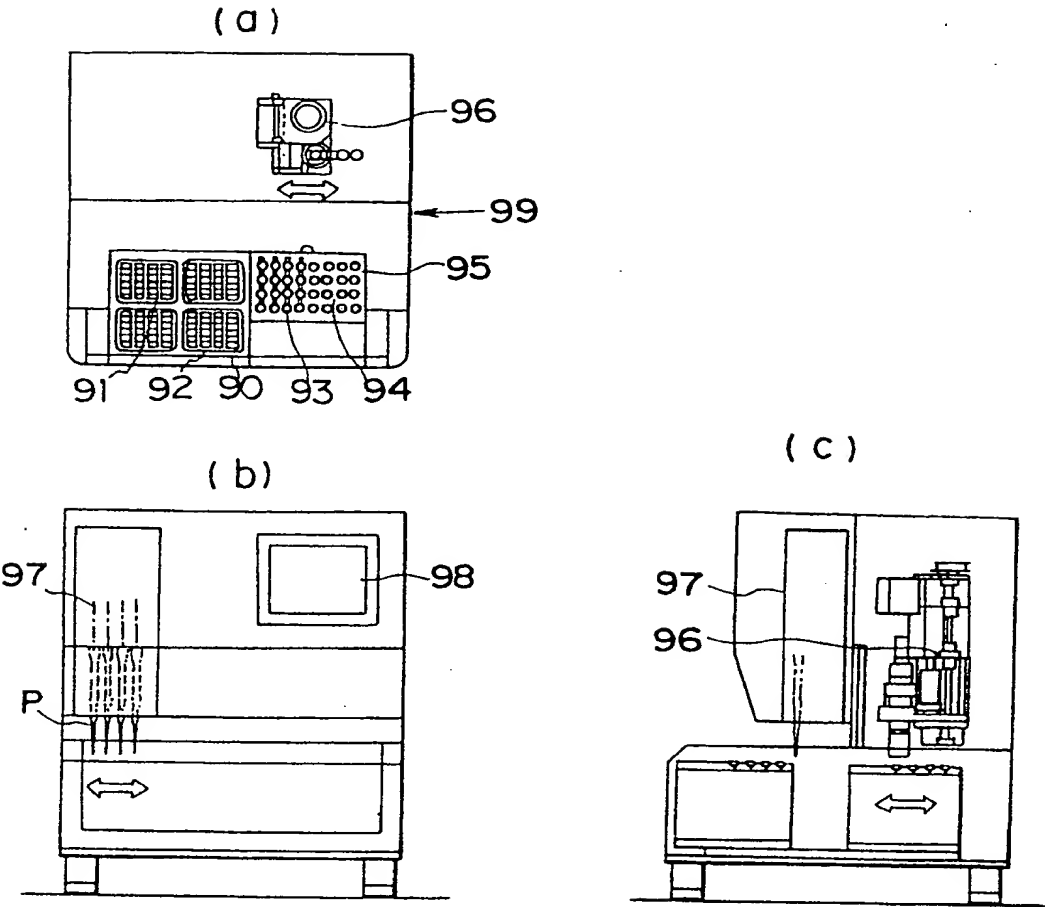
第19図



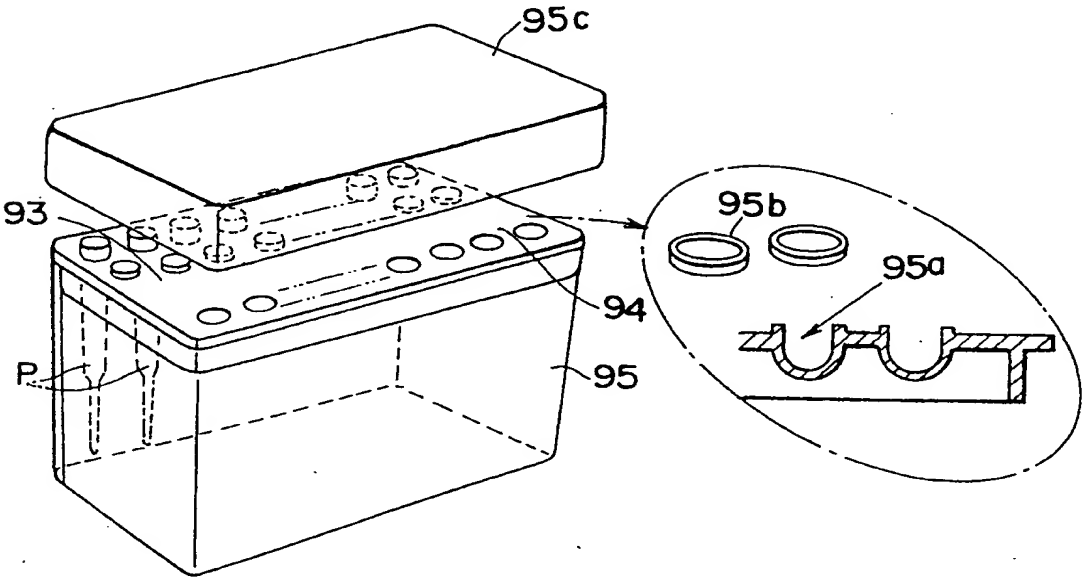
第20図



第17 図

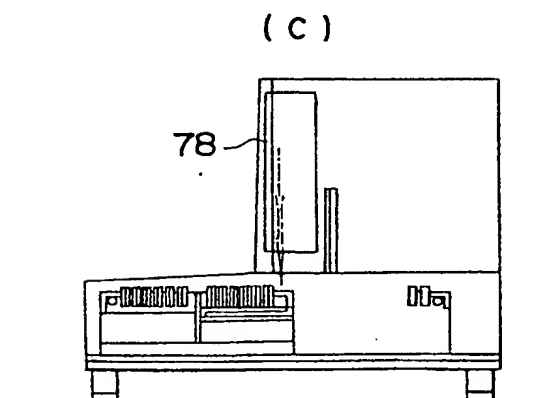
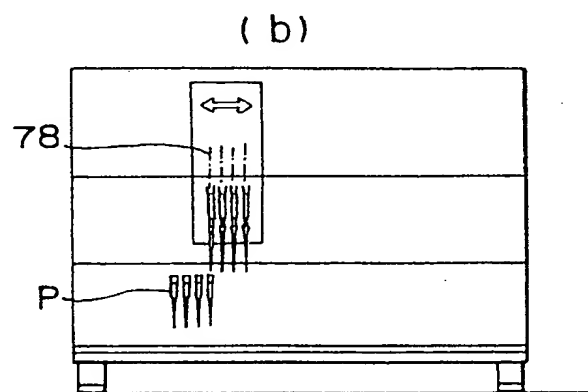
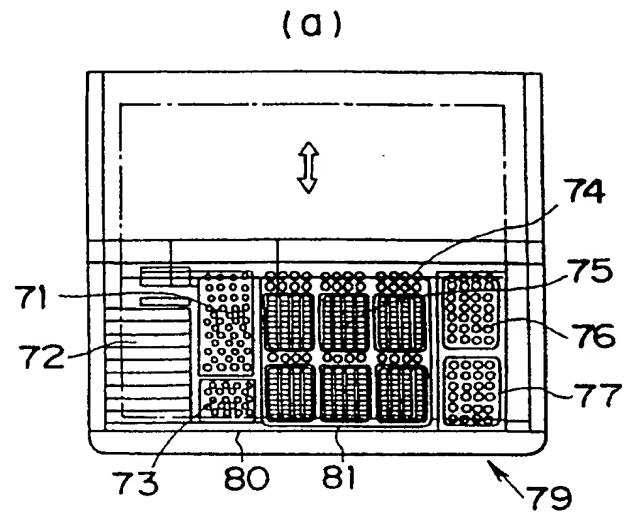


第18 図

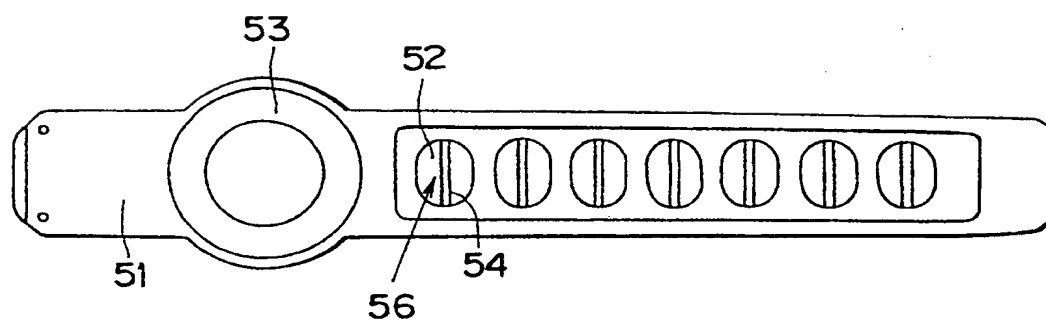




第16図

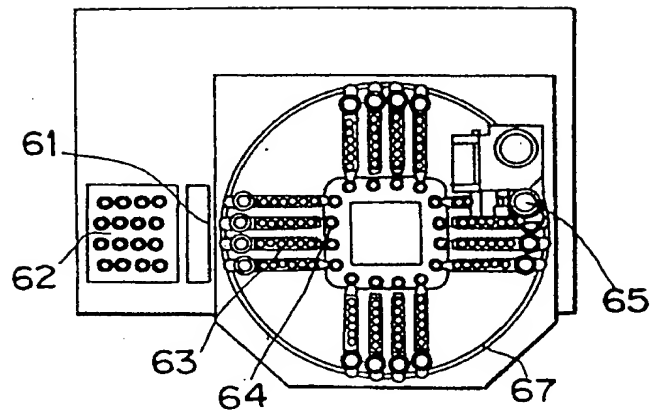


第15 図

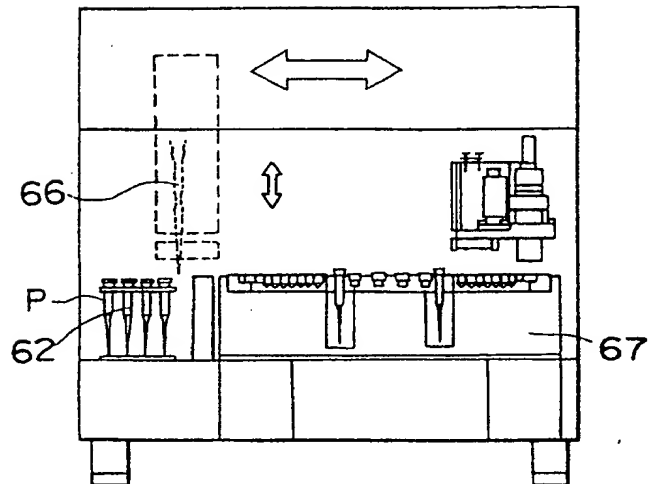


第14 図

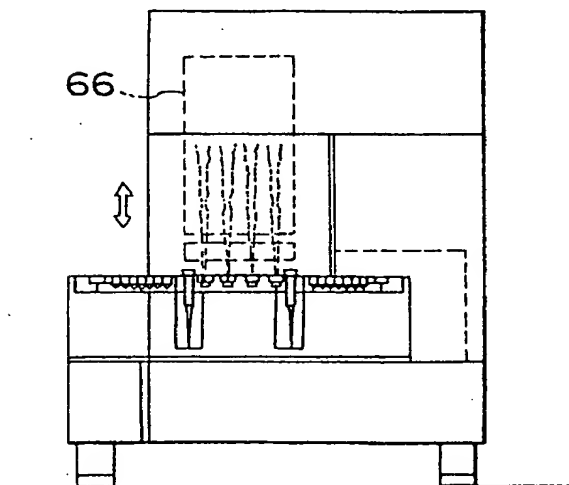
(a)



(b)

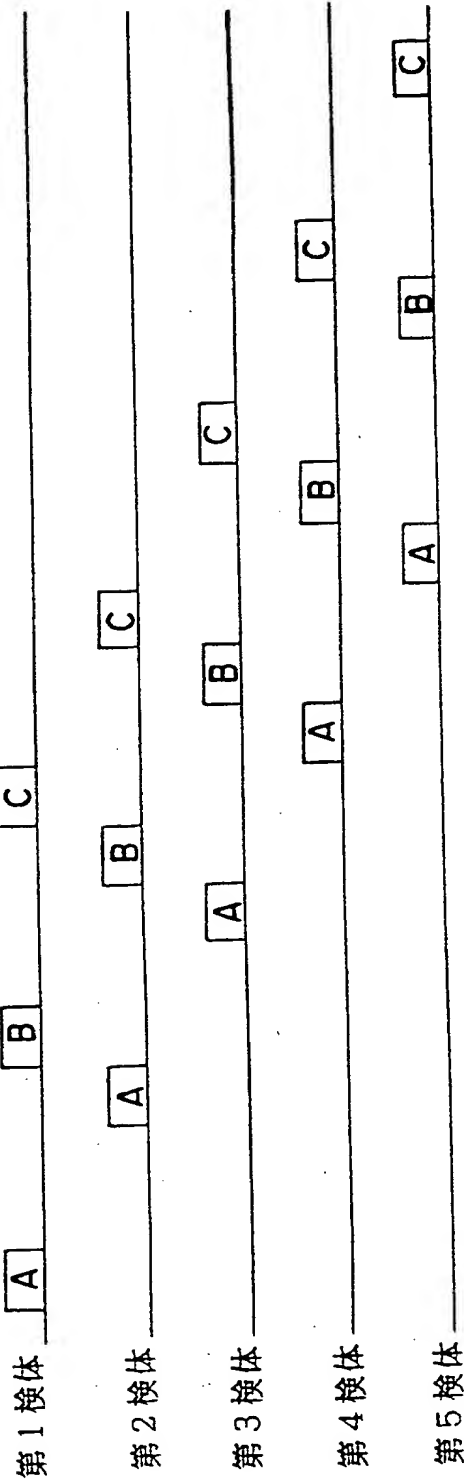


(c)

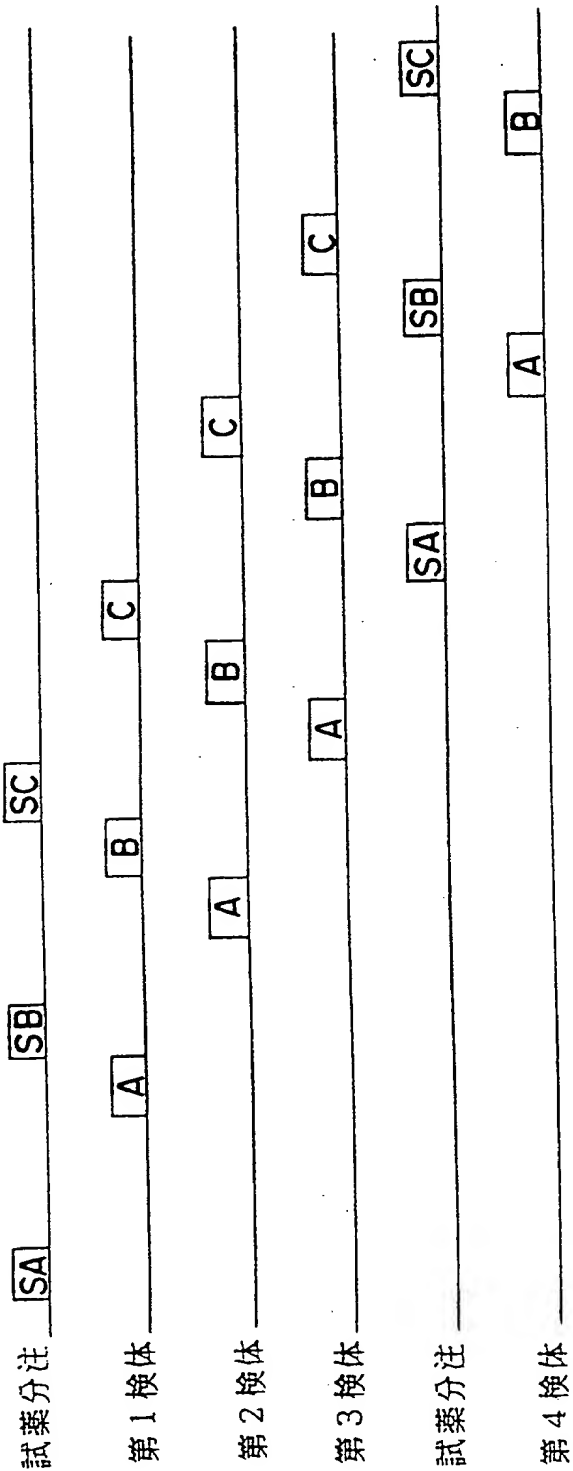


第13 図

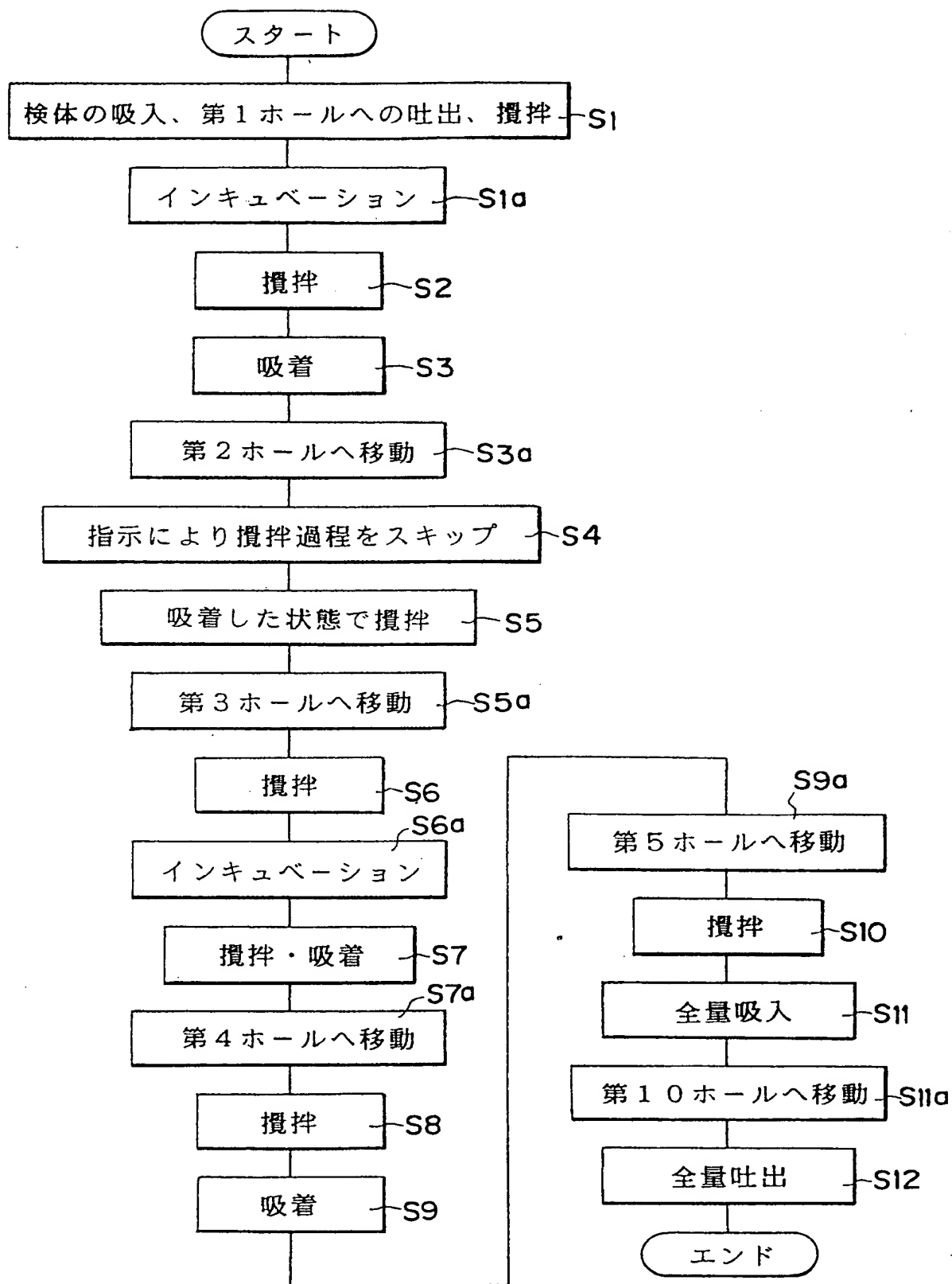
(a)



(b)



## 第12 図



## 第 11 図

41d 41e

[アッセイ パラメータ メンテナンス] 5

STEP Name  A: 0083 C: 0089 SA: 0076  
 プロトコル No.  B: 0101 D: 0000 SB: 0094  
 プロトコル 名 [C社 (Y) 第二パターン] T: 0373 SC: 0182

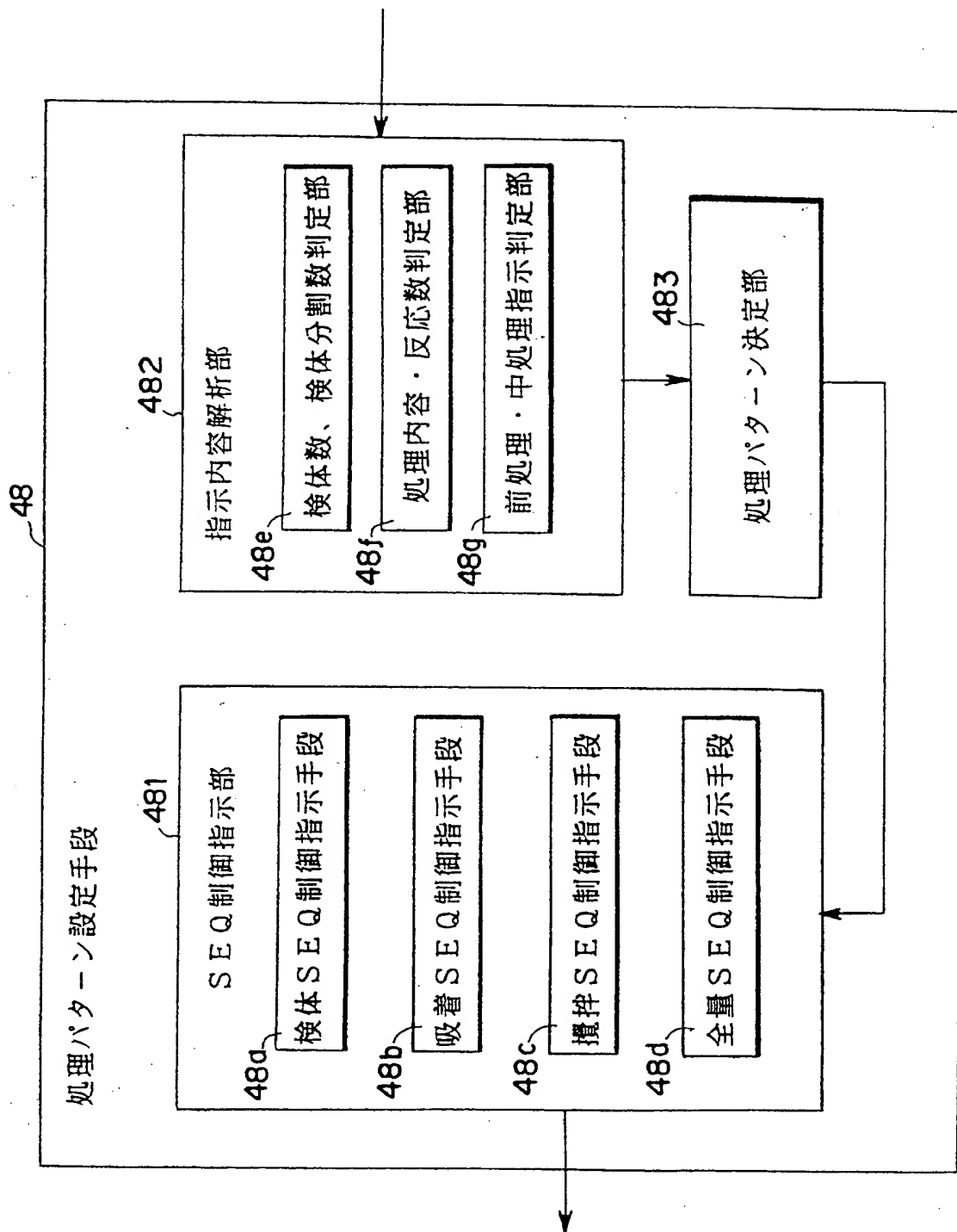
HOLE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
STEP	Fe	洗	Co	洗	基	Co				
試薬1 (μl)	100	300	200	300	200	50	0	0	0	0
試薬2 (μl)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検体 (μl)	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0
攪拌回数	5	4	4	4	4	0	0	0	0	0
吸着前攪拌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INC秒	373	0	373	0	0	0	0	0	0	0
吸着有1無0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検体 SEQ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吸着 SEQ	3	5	7	9	0	0	0	0	0	0
攪拌 SEQ	2	4	6	8	10	0	0	0	0	0
全量 SEQ	0	0	0	0	11	0	0	0	0	12

トリガー液分注 Y/N 100 (μl)

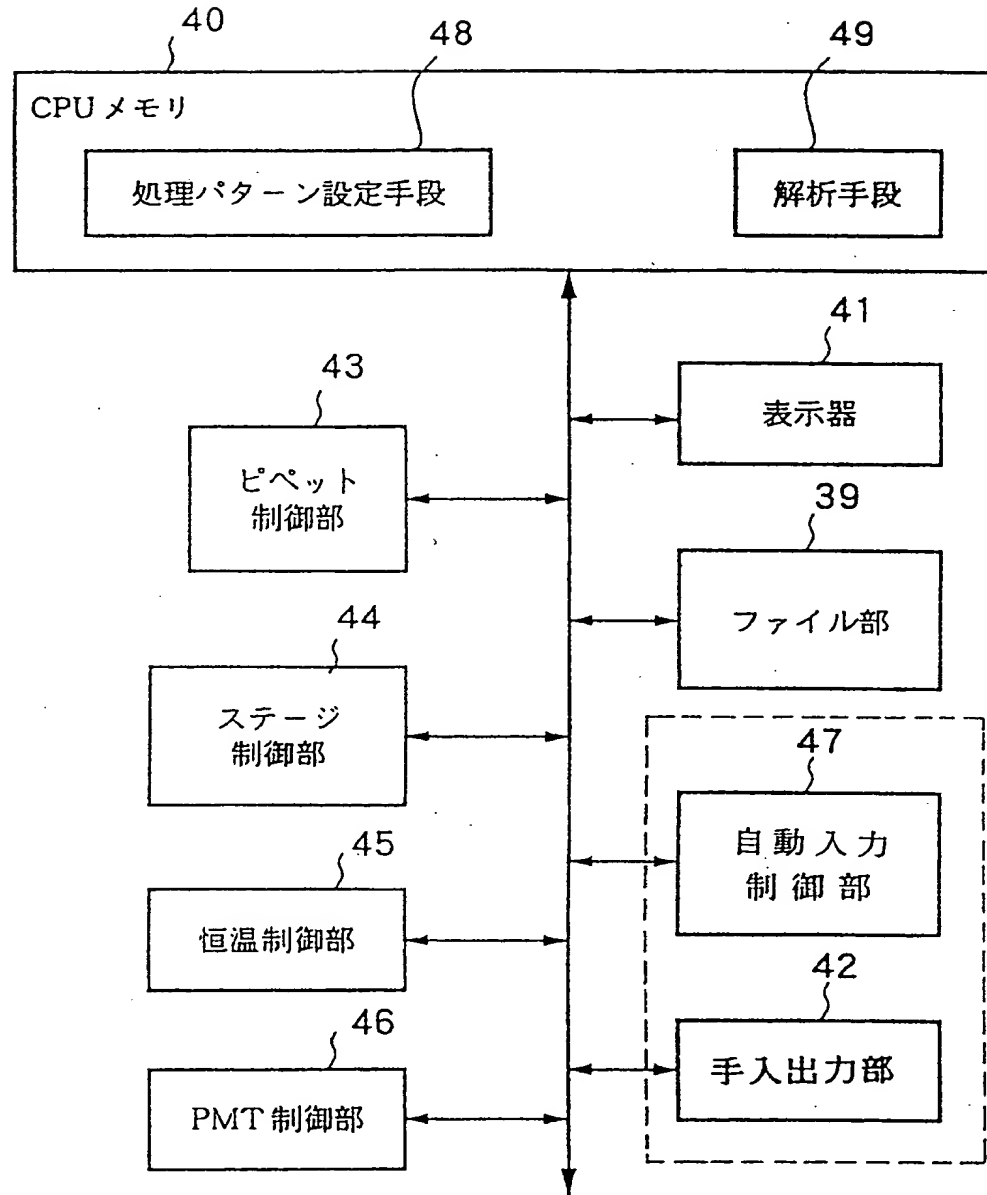
41b 41c

41d 41e

第10図

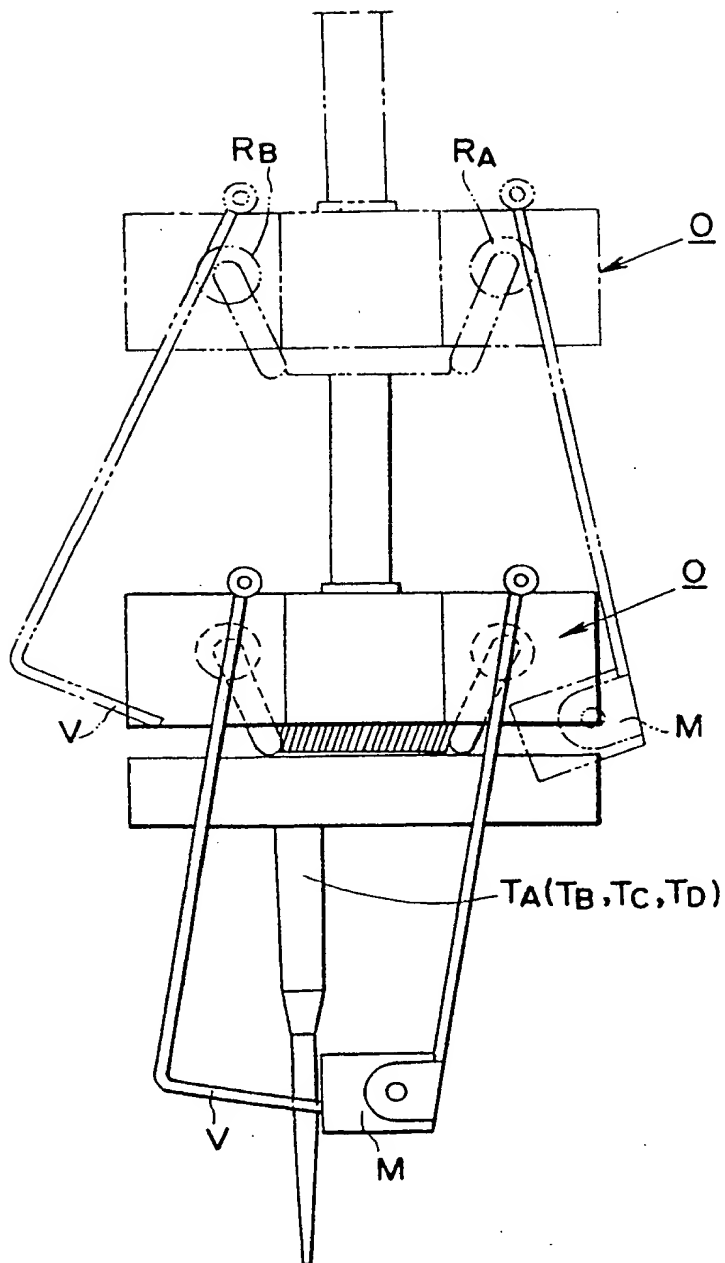


## 第 9 図

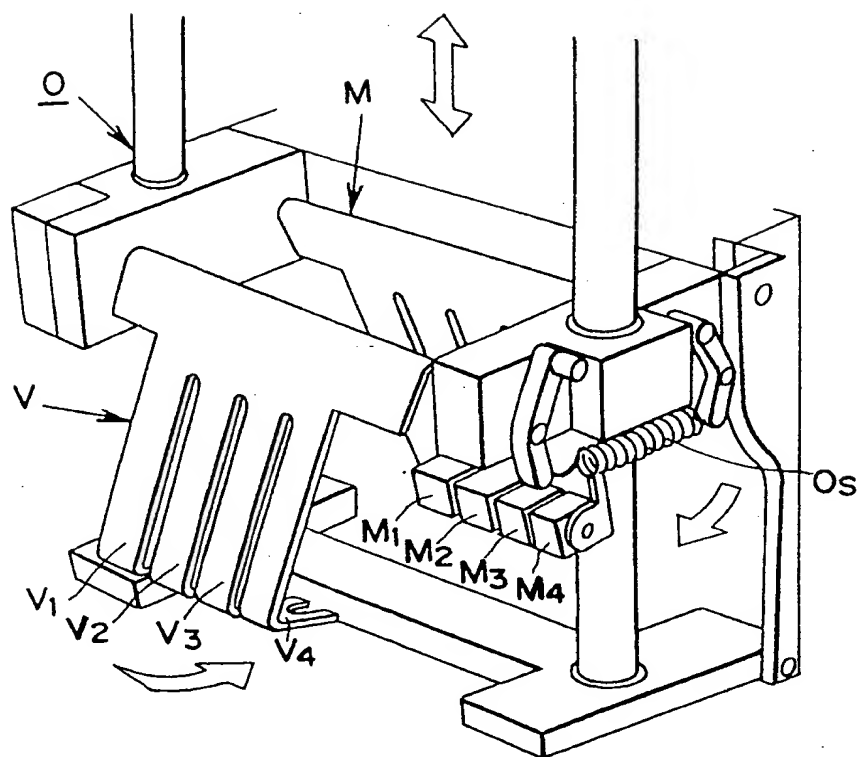




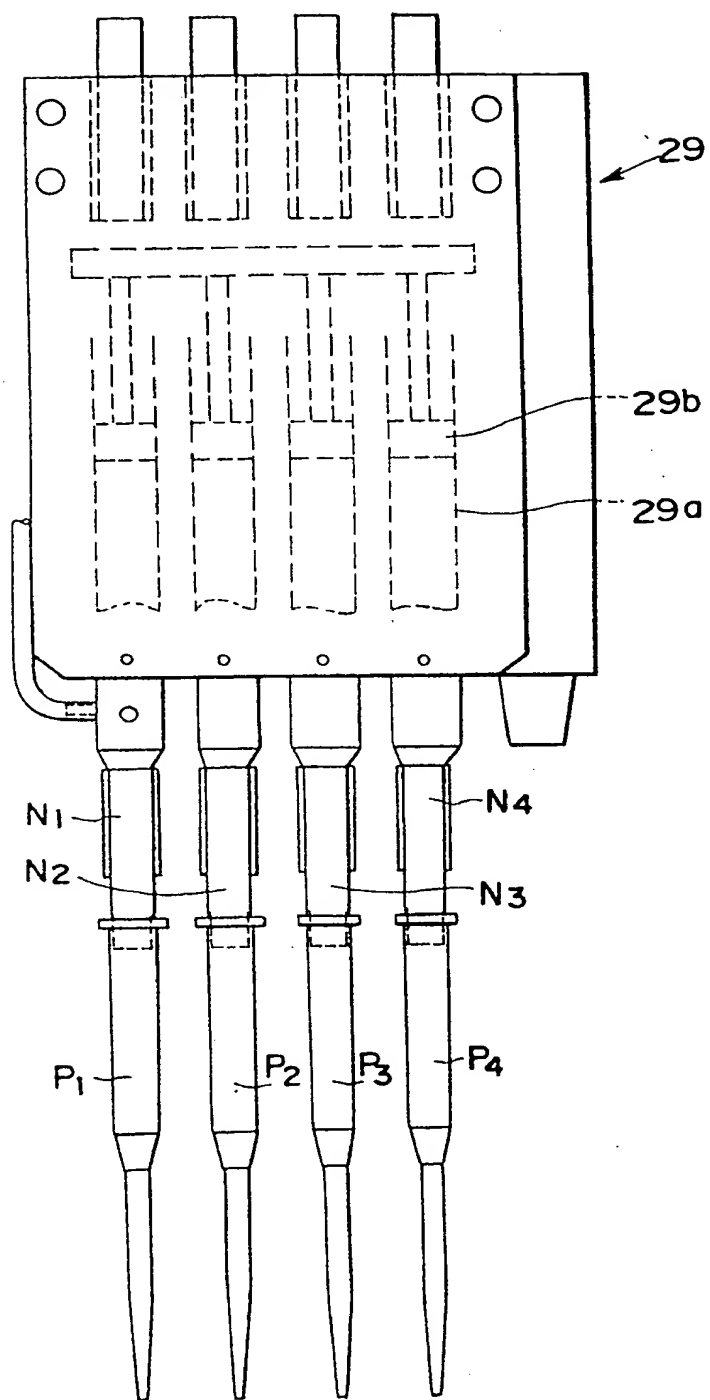
第 8 図



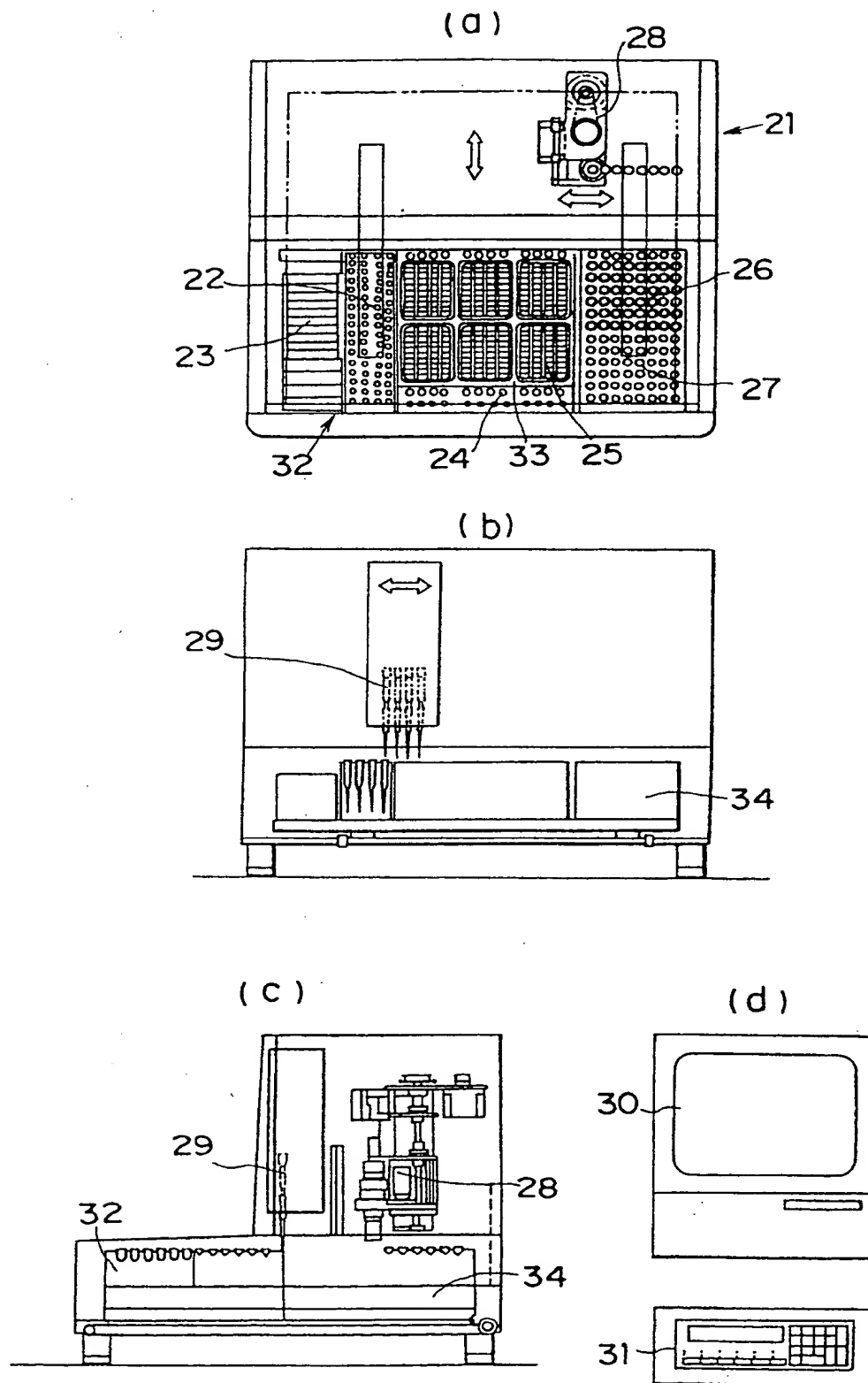
第 7 図



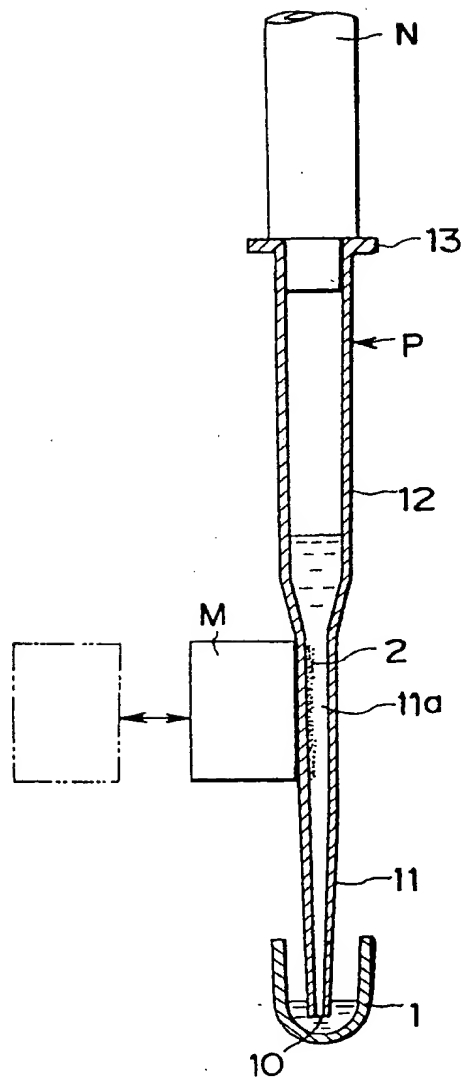
第 6 図



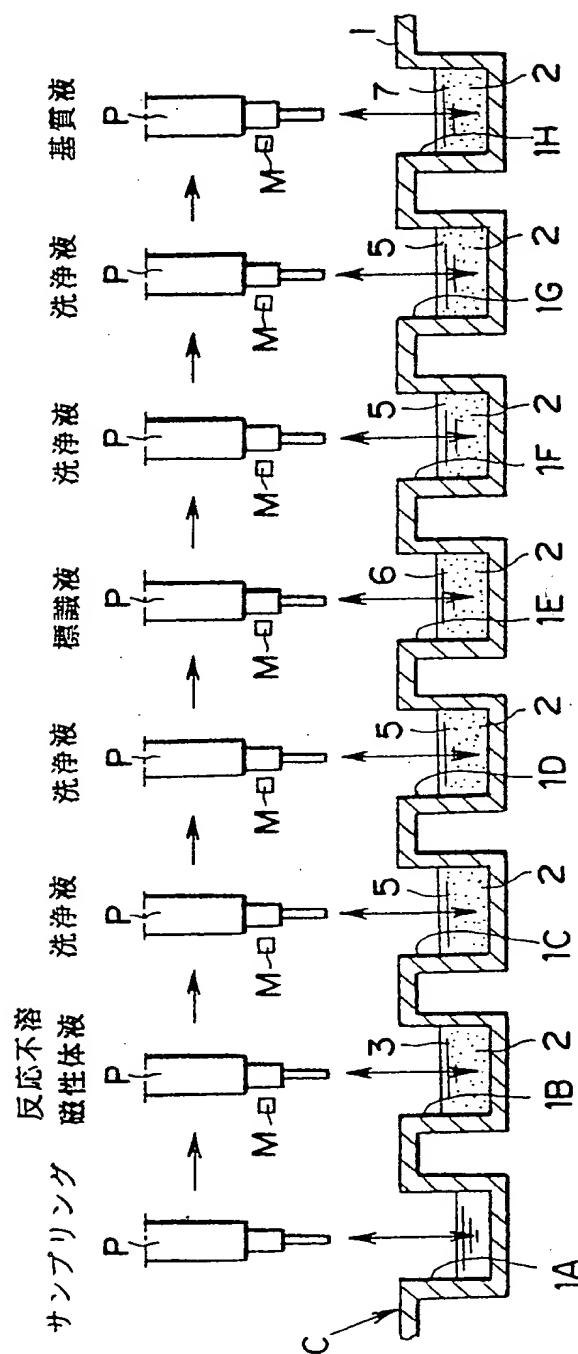
## 第 5 図



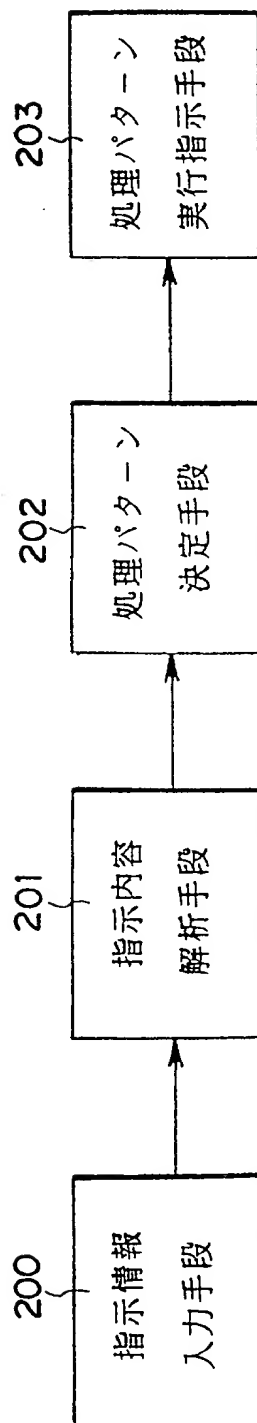
第 4 図



第 3 図



第 2 図



## 第 1 図

